

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA
SCIENZE DERMATOLOGICHE E RICOSTRUTTIVE
MAXILLO-FACCIALI E PLASTICHE

Ciclo XXI

Settore/i scientifico disciplinari di afferenza: MED / 35

LA NUOVA EPIDEMIA DI SIFILIDE

Presentata da: dott.ssa Francesca Negosanti

Coordinatore Dottorato

Prof.ssa Annalisa Patrizi

Relatore

Dott.ssa Antonietta D'Antuono

Esame finale anno 2008

INDICE		
1.	Introduzione	Pag. 3
2.	Sifilide o lue	Pag. 5
3.	Definizione	Pag. 5
4.	Microrganismo casuale	Pag. 6
5.	Origine della malattia	Pag. 7
6.	Epidemiologia	Pag. 9
7.	Modalità di contagio	Pag. 12
8.	Sifilide: classificazione	Pag. 13
9.	Clinica	Pag. 15
	9.1 Sifilide precoce primaria	Pag. 15
	9.2 Sifilide precoce secondaria	Pag. 18
	9.3 Sifilide latente	Pag. 22
	9.4 Sifilide tardiva terziaria	Pag. 22
	9.5 Sifilide congenita	Pag. 27
10.	Fenomeni immunitari legati alla sifilide	Pag. 32
11.	La diagnosi della sifilide	Pag. 35
12.	Terapia	Pag. 42
13.	La prevenzione	Pag. 47
14.	Il counseling	Pag. 48
15.	La ricerca sulla sifilide	Pag. 49
16.	La sifilide oggi: le nuove emergenze	Pag. 51
	16.1 Le nuove epidemie	Pag. 51
	16.2 La coinfezione sifilide-HIV	Pag. 56
	16.3 Il ritorno della neurolye	Pag. 58
	16.4 Sifilide e gravidanza	Pag. 59
	16.5 Sifilide e immigrazione	Pag. 62
	16.6 Sifilide e omosessualità	Pag. 63
17.	Conclusioni	Pag. 64
18.	Bibliografia	Pag. 65

1. INTRODUZIONE

Attualmente la maggior parte delle infezioni trasmissibili è rappresentata dalle malattie a trasmissione sessuale (MTS)(1).

Secondo recenti stime dell'OMS i nuovi casi di malattie a trasmissione sessuale che si registrano ogni anno a livello mondiale ammontano a circa 350 milioni. Da numerosi studi condotti in Europa e in America, nell'arco di tempo tra il 1990 e il 2000, si è potuto rilevare che, in un quadro generale di incremento delle MTS, a fronte dell'aumento delle patologie virali (herpes simplex, papillomavirus, HIV, CMV), si è assistito ad un decremento delle malattie “veneree” ad eziologia batterica che risultavano più frequenti sino agli anni '40-50 (sifilide, gonorrea, linfogranuloma venereo e ulcera molle) e di quelle emergenti (uretriti non gonococciche da *C. trachomatis* e da micoplasmi genitali).

Subito dopo il 2000 si è assistito ad una drastica inversione di tendenza, per cui, al continuo aumento delle infezioni virali, si è associato un parallelo incremento delle infezioni batteriche, sia di quelle “vecchie” (sifilide, gonorrea, ecc.) che di quelle emergenti (1).

In particolare, prendendo in considerazione la sifilide, dopo l'aumento dei casi di sifilide primo-secondaria osservato negli anni immediatamente successivi all'ultima guerra mondiale e dopo la riduzione riscontrata negli anni '50, si è assistito ad un incremento agli inizi degli anni '60, in concomitanza con l'abolizione del controllo sanitario della prostituzione, seguito da una stabilizzazione dopo il 1973 con circa 3500 denunce all'anno e infine da una diminuzione consistente nel corso dell'ultimo decennio del secolo scorso (2). Purtroppo, però, gli ultimi dati raccolti dall'Istituto Superiore della Sanità nell'intervallo di tempo che va dal 2000 al 2005, indicano un aumento dei casi di sifilide in Italia pari al 458%, con il Lazio che rappresenta l'unica regione in cui l'incremento risulta progressivo per tutto questo periodo.

Appare significativo anche il caso della Gran Bretagna, dove si è passati dai 307 casi del 1997 ai 3702 del 2006. La recrudescenza della malattia venerea (un tempo devastante e letale) viene segnalata con allarme in uno studio americano effettuato dai “Centers of Disease Control” di

Atlanta pubblicato in un recente numero della rivista “Lancet Infectious Diseases” (3).

Secondo gli autori il ritorno della sifilide è in buona parte dovuto all'aumento del “sesso ad alto rischio tra uomini” .

Lo studio statunitense pone l'accento sul fatto che questa malattia venerea costituisce fonte di particolare preoccupazione nonostante sia perfettamente curabile con i farmaci a nostra disposizione in quanto viene spesso misconosciuta, il che porta a diagnosi notevolmente tardive e causa di gravi sofferenze altrimenti evitabili (3) .

Si ravvisa, pertanto, la necessità di rieducare i medici, ed in particolare i medici di base che per primi giungono a contatto con i pazienti, a prestare attenzione e, quindi, a non ignorare, ma piuttosto a prendere in considerazione il fatto che il paziente a loro di fronte potrebbe rappresentare un caso di sifilide.

Fino a quando ciò non si sarà verificato, potrà capitare di dover curare non solo un paziente affetto da sifilide secondaria ma anche da sifilide tardiva, con la conseguente difficile gestione terapeutica del malato dovuta alla gravità degli handicap solo parzialmente reversibili.

Lo scopo della mia tesi è quindi : fornire informazioni sull'andamento epidemiologico della sifilide, non solo per quantificare una tendenza, che è palesemente riemergente, ma, soprattutto, per identificare le persone e i gruppi a rischio interessati e rivalutare i determinanti del rischio e della diffusione di questa infezione. Richiamare l'attenzione sulla sifilide è fondamentale per la ricaduta che queste conoscenze potranno avere sulla prevenzione mirata. L'aggiornamento, inoltre, dovrà sensibilizzare i dermato-venereologi a riavvicinarsi, con nuove abilità acquisite, a questa importante patologia, sapere diagnosticare la sifilide resta, infatti, il primo gradino della prevenzione.

2. SIFILIDE o LUE

Lue: dal latino “lues” che significa epidemia, pestilenza.

Sifilide: da “Syphilis sive de morbo gallico”, poemetto in esametri latini scritto nel 1530 da Girolamo Fracastoro letterato e scienziato veronese che narra del pastore Syphilus reo di aver distrutto alcuni templi dedicati al Dio Apollo che lo punisce con la malattia deturpante che da lui prenderà il nome.



Sifilide: dal greco “sun fileo”, provocato dall'amore (G. Falloppia)(4) (2)

3. DEFINIZIONE

Malattia infettiva cronica caratterizzata da aspetti clinici variegati (la grande imitatrice) e che si estrinseca con periodi di manifestazioni attive e periodi di latenza.

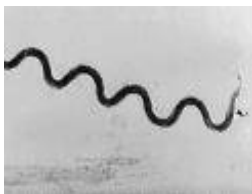
Infezione diffusa in tutto il mondo, in genere trasmessa per via sessuale, che interessa molteplici organi e apparati quali cute, cuore, scheletro, sistema nervoso(2) (4) (5) (6) (7) (8)

4. MICRORGANISMO CAUSALE

Treponema pallidum, batterio elicoidale della classe delle spirochetacee isolato da Schaudinn e Hoffmann nel 1905 (Premio Nobel per la medicina nel 1906). Mal colorabile, mal coltivabile, treponema significa “filo che gira” in riferimento all'aspetto che il microrganismo ha se visualizzato a fresco in campo oscuro con il microscopio paraboloide e pallidum significa pallido in quanto si colora debolmente con il Giemsa.

Specie del genere *Treponema*

patogeni	saprofiti
<i>Treponema pallidum</i> (sifilide)	<i>T. phagendis</i> (cavo orale)
<i>T. pertenue</i> (framboesia)	<i>T. microdentium</i> (cavo orale)
<i>T. carenatum</i> (pinta)	<i>T. macrodentium</i> (cavo orale)
<i>T. cunicoli</i> (treponema del coniglio)	<i>T. refrigens</i> (genitali)
	<i>T. minutum</i> (genitali)



Caratteristiche del *Treponema*:

- struttura antigenica costituita da una guaina esterna povera di proteine (che contribuisce a rendere il *Treponema pallidum* poco visibile al sistema immunitario dell'ospite) e da un corpo centrale composto invece da una ricca composizione antigenica
- caratteristica mobilità: 3 movimenti (rotazione sul proprio asse, scivolamento sul piano antero-posteriore, ripiegamento di tutto il corpo)
- caratteristiche biologiche: labile fuori dall'organismo ospite; sensibile a essiccamento, variazioni del PH, raggi ultravioletti, antisettici, calore; resistente al freddo.(2) (4)

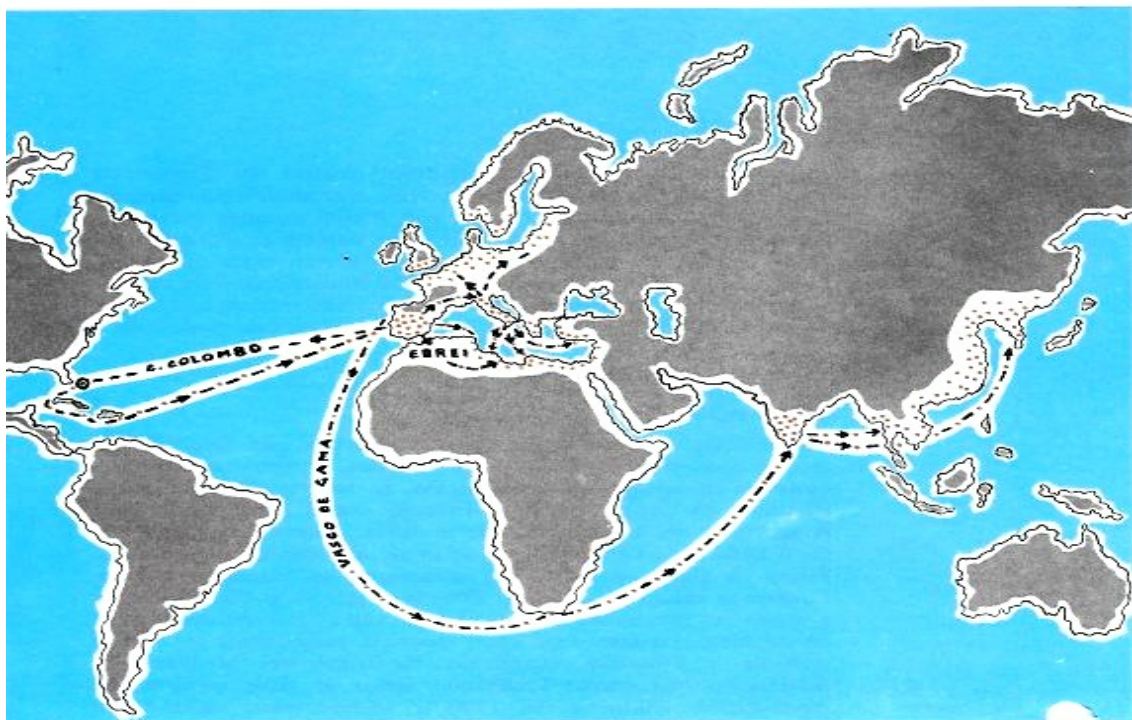
5. ORIGINE DELLA MALATTIA

L'origine della malattia viene tutt'ora spiegata da due teorie:

- la teoria colombiana o americana

secondo questa teoria la sifilide sembra sia stata importata da Hispaniola (Haiti) e poi introdotta in Europa all'epoca di Cristoforo Colombo con il ritorno dei suoi equipaggi dal 4 marzo 1493 e poi diffusa nelle corti dai soldati e dai marinai. Risalgono a quest'epoca le prime segnalazioni di casi della malattia. Nel 1494 sono stati registrati i primi casi in Italia, a Napoli, dopo l'arrivo di Carlo VIII e le sue truppe da cui il nome “mal francese” o “mal napoletano”. E' poi del 1495 la prima descrizione medica in Italia della malattia da parte di Cumano e Benedetto (medici al seguito delle truppe alla battaglia di Fornovo)

questa teoria sarebbe suffragata da studi biochimici e di biologia molecolare su reperti ossei provenienti dal bacino del mediterraneo, che mostrerebbero segni della malattia solo dopo il XV secolo



- la teoria unicistica

vede invece in origine un'unica treponemetosi, differenziatasi poi in diverse treponematosi a causa di condizionamenti geografici, sociali e climatici:

- Pian o Frambonesia (regioni caldo umide)
- Pinta (america del Sud)
- Be'jel (Medio Oriente, zone desertiche)
- Sifilide endemica (Africa, climi secchi e caldi)
- Sifilide venerea (a contagio sessuale)

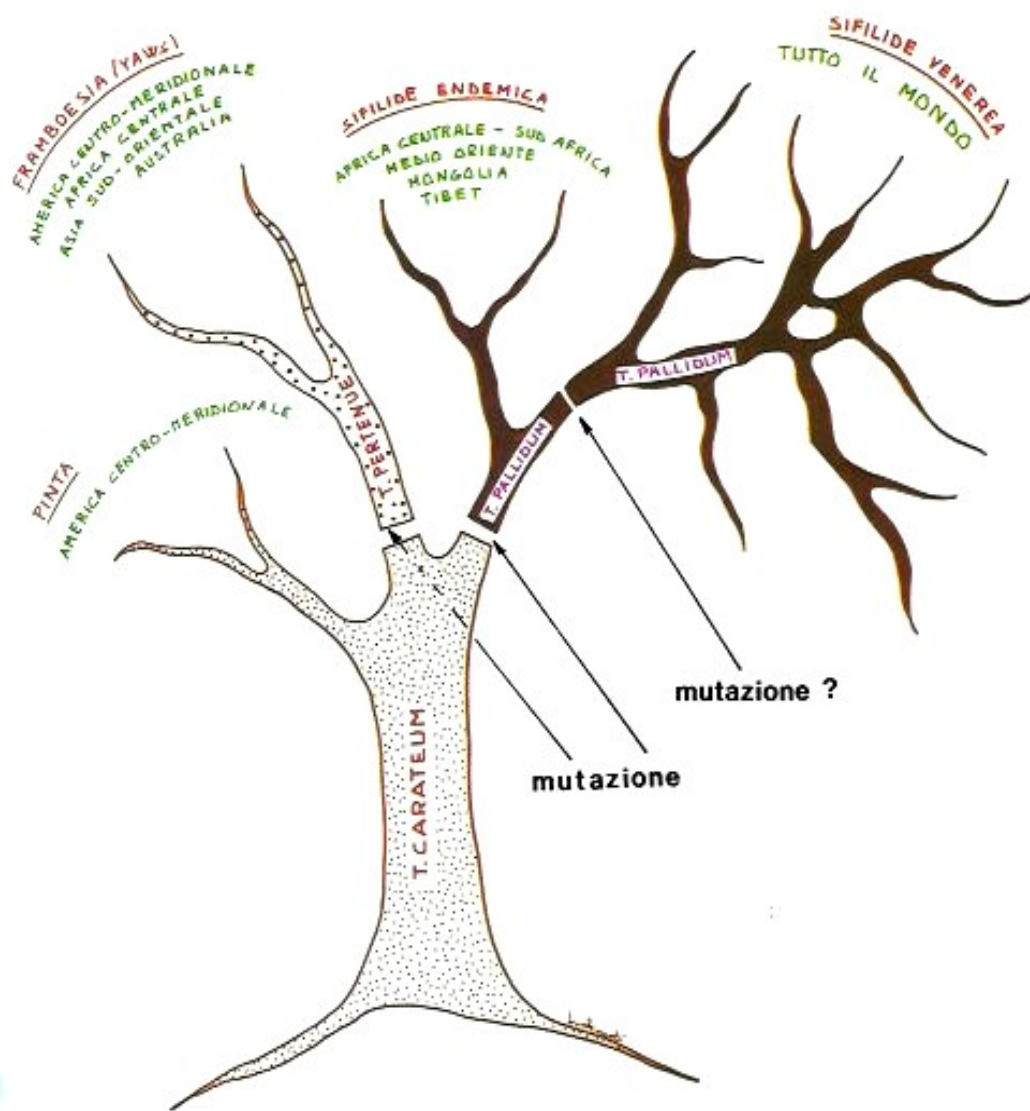


Fig. 2 - Ipotesi precolombiana: le grandi treponematosi umane avrebbero origine comune da un unico treponema comparso millenni prima di Cristo.

6. EPIDEMIOLOGIA

La sifilide è ugualmente rappresentata nei due sessi con un rapporto tra uomo e donna di 1:1 e presenta un picco di incidenza tra i giovani adulti di età compresa tra 15 ed i 34 anni. Le variazioni di incidenza che si possono avere nei diversi contesti geografici riflettono le varie strutture sociali e le differenti abitudini comportamentali e sessuali più che una differente suscettibilità biologica.

Tra i più comuni fattori di rischio citiamo l'abuso di droghe, la contraccezione orale (e il conseguente abbandono dell'uso del condom), la prostituzione, l'assenza di circoncisione.

Le epidemie di sifilide sono state, e sono tuttora, in primo luogo legate alle migrazioni da aree ad elevata prevalenza ed ad una società sempre più variegata ed amalgamata. Con l'avvento delle terapie antiretrovirali e la diminuzione della paura dell'AIDS è come mutata la valutazione del rischio di contrarre malattie a trasmissione sessuale ed è riaumentata l'incidenza della sifilide.

Nel Mondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità stima circa 12 milioni di nuovi casi/anno.

L'Italia è considerata una zona a bassa endemia. Le stime ISTAT hanno registrato 150 casi di lue primo-secondaria nel 1995, 351 casi nel 2000 (nello stesso anno l'ISS ne ha verificati solo 95). Assistiamo quindi ad un aumento progressivo del numero dei casi nonostante una importante sottostima che si aggira a percentuali pari al 100-150% dei casi. Focolai epidemici sono stati registrati a Roma (istituto San Gallicano) con 16 casi di lue primo-secondaria nel 2000, 40 nel 2001, 72 nel 2002, 104 nel 2003; all'ospedale maggiore di Milano dove si è registrata una epidemia nel 2004, a Torino e a Bologna.

In Inghilterra sono stati registrati 1873 casi di lue primo-secondaria nel 1977, 103 casi nel 1995 e 0,3 /100.000 abitanti nel 1999. Focolai epidemici sono stati riscontrati a Bristol nel 1997, a Manchester dal 1998 al 2001, a Brighton nel 1999, a Londra nel 2000 (tra la popolazione omosessuale con frequente riscontro di coinfezione sifilide – HIV e una notevole importanza del sesso orale nella trasmissione), a Glasgow nel 2000-2002 e ancora a Londra nel 2006 tra le prostitute di strada.(9) (10)

In generale si può affermare che in Europa occidentale la sifilide è in declino dalla seconda guerra

mondiale con un tasso di incidenza di 5 casi/100.000 abitanti. L'Europa occidentale rappresenta una zona a bassa endemia che è interessata da sporadiche epidemie (Amsterdam 1999-2000, Norvegia 1999 tra eterosessuali thailandesi, Oslo 1999-2000 tra gli omosessuali, Parigi 2000-2002, Svezia 2000, Slovenia 1999-2000 tra pazienti provenienti dalla Russia, Danimarca 2000 negli immigrati, Dublino 2000-2001, Barcellona 2002 tra gli immigrati e nel 2006 tra gli omosessuali maschi, Germania 2002 tra le prostitute dell'est, Finlandia 2002 come importazione dalla Russia, Costa azzurra 2001-2003, Belgio 2005).

Diversa è invece la situazione nell'Europa orientale dove la sifilide è in forte aumento con differenze tra zone di uno stesso stato (nel periodo 1990-997 è in aumento di 50-175 volte con un numero di casi /100.000 abitanti da 5 a 120-170). Sono state registrate epidemie: Ungheria 1994, Bulgaria 1996-98, Russia 1996-1998-2003 con 900 casi/100.000 abitanti, Lettonia 1993, Lituania 1996, Estonia 1998, Polonia 2002, Moldavia-Ucraina-Bielorussia 2003, San Pietroburgo 2006. Il vertiginoso aumento di incidenza nell'Europa orientale mette in crisi i sistemi sanitari nazionali in quanto l'immigrazione e la prostituzione tra le frontiere insieme alla diffusione di droga non potrà che riflettersi in un corrispondente aumento nei paesi occidentali.

Negli Stati Uniti il tasso nazionale di sifilide è di 2,6 casi/100.000 abitanti/anno con cicliche epidemie ogni 7 – 10 anni. Si è assistito ad un declino (-89%) negli anni 90-2000 e un successivo aumento del 12% nel 2001-2002. La sifilide è in aumento tra gli omosessuali e negli stati del sud e diminuisce tra le donne e nei neri non ispanici. Nelle carceri si osserva prevalenza del 25%. Forte è la correlazione con HIV, con un 15% di prevalenza mediana di HIV in persone con sifilide. Sono state registrate epidemie a Washington nel 1997-99, Los Angeles 1999-2000, Seattle 2000, Baltimora 2001 con 99 casi /100.000 abitanti, San Francisco 1999-2002, New York 2002 con aumento da 130 casi nel 1999 a 434 nel 2002, Miami nel 2005 con una grande importanza del sesso orale nella modalità di trasmissione .

I paesi in via di sviluppo sono invece zone ad elevata endemia in cui la malattia è un importante problema di salute pubblica.

In Asia si è osservato un aumento dagli anni ottanta dopo precedente eradicazione in Cina (dal 90 al 1999 incremento annuo del 50-300%, nel 2005 5,7 casi di sifilide primo-secondaria su 100.000 abitanti per lo più tra prostitute e clienti). In Bangladesh la sifilide colpisce il 32% delle prostitute (2000) ed in Pakistan il 37% (1999), in Indonesia il 43% (1999). In India si è registrata una epidemia di sifilide nel 2005 tra gli omosessuali con concomitante infezione da HIV e in Iran tra i bambini di strada nel 2006. (11)

In Africa si registra 4.000.000 di nuovi casi all'anno con 2300 nuovi casi su 100.000 abitanti (1999). In alcuni paesi la sifilide colpisce il 10% della popolazione. In Marocco la sifilide colpisce il 13% delle persone affetta da altre MTS ed è stata registrata una epidemia a Rabat nel 2003.

In Senegal la sifilide colpisce il 23% delle prostitute (1998) e in Costa d'Avorio il 28% (1998). Nel 1995 uno screening effettuato sulle donne etiopi ha mostrato prevalenza di sifilide del 18% con concomitante infezione da HIV. Sono state inoltre riscontrate epidemie nei campi di rifugiati in Sudan ed Etiopia nel 2003 ed è stata registrata elevata prevalenza di sifilide in Tanzania tra i donatori.(12)

In Australia si registrano epidemie tra gli omosessuali di lingua inglese di età compresa tra i 30 e i 39 anni.(13)

La sifilide in gravidanza è considerata rara in Europa occidentale e negli stati Uniti di America con prevalenza di 0,005%. Dati provenienti dal nord Europa e dagli Stati Uniti registrano prevalenza variabile tra il 0,02 e 4,5% con aumenti in coincidenza delle epidemie. Per quanto riguarda l'est Europa e l'Asia si registra una prevalenza del 0,75% a Mosca (1997). In Ucraina si registravano 665 casi di lue/100.000 gravide nel 1997 con 1,9 casi di lue congenita su 10.000 nati vivi. In Russia si è assistito ad un aumento da 5 casi nel 1992 a 849 nel 1996. In Cina si registrano 19,68 casi di lue su 100.000 gravide nel 2005. In Africa la prevalenza della sierologia positiva per lue nelle gravide varia dal 3 al 18%. L'1-3% dei neonati presenta sierologia positiva per sifilide con assenza di segni clinici. In Mozambico l'1% dei neonati presenta lue congenita e il 24% dei nati morti è a causa della lue. In Etiopia il 5% degli aborti all'anno è attribuito alla sifilide

7. MODALITA' DI CONTAGIO

Trasmissione sessuale (rapporti sessuali di ogni tipo)
Contagio non venereo (estremamente raro)
Trasmissione parenterale
Trasmissione verticale

Il *Treponema pallidum* è un parassita del tessuto, diversamente da altre spirochete, che sono principalmente parassiti del sangue. L'infezione si contrae per contatto diretto attraverso minime lesioni della cute o delle mucose adiacenti alla superficie cutanea. Le sedi di ingresso più frequenti sono la bocca ed i genitali; in seguito il microrganismo migra attraverso i capillari cutanei, verso i linfonodi regionali dove si moltiplica fino a raggiungere livelli sufficienti a provocare la malattia clinica. La maggior parte dei contatti da persona a persona avviene per contatto sessuale; il *Treponema pallidum* è infatti così sensibile alla disidratazione, temperatura, PH, livelli di O₂, che la fantasiosa teoria del contagio non venereo attraverso i sanitari o bicchieri infetti, risulta poco credibile. La sifilide naturalmente, può essere contratta anche attraverso il sangue come nella sifilide congenita e nei casi associati a trasfusioni oggi non più possibili grazie ai test sierologici eseguiti e la impossibilità del *Treponema* di sopravvivere alle usuali condizioni di conservazione del sangue.

8. SIFILIDE: CLASSIFICAZIONE

Acquisita		Congenita	
Precoce	primaria	Precoce	Primi 2 anni di vita
	secondaria		
	Latente precoce*		
Tardiva	Latente tardiva**	Tardiva	Dopo i 2 anni Stigmate
	terziaria		
	cardiovascolare		
	neurosifilide		

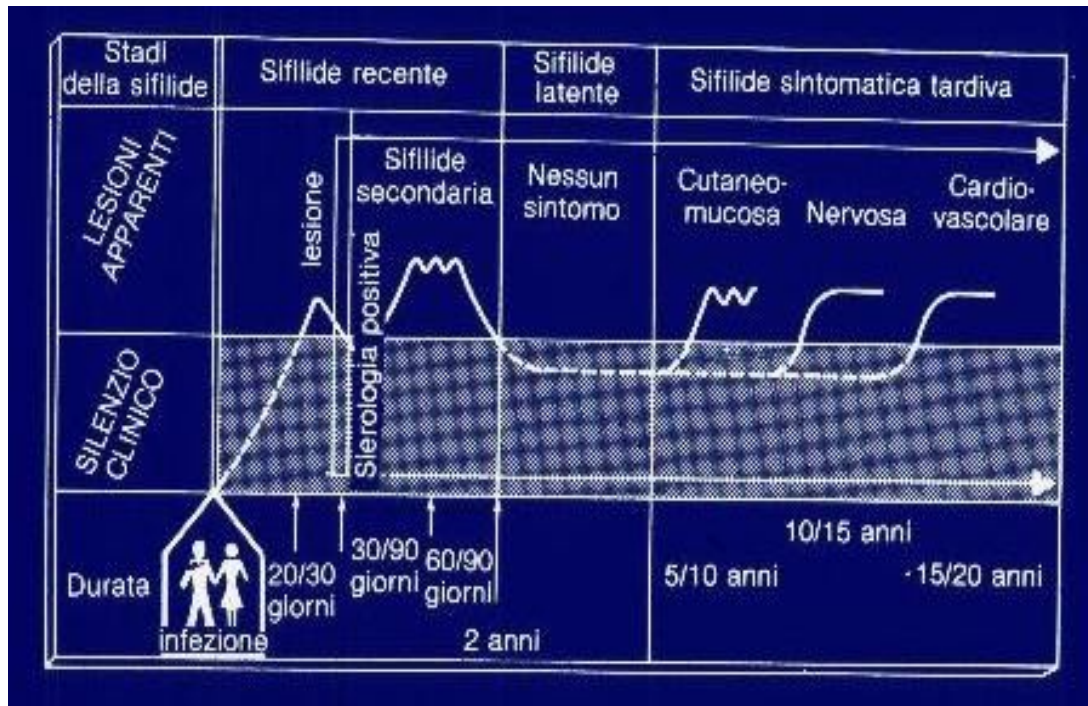
* CDC contagio da meno di 1 anno; WHO contagio da meno di 2 anni (14)

** CDC contagio da un anno o più; WHO contagio da 2 anni o più

Nel 1837 Ricord ha introdotto la divisione clinica della Sifilide in 3 stadi (primario, secondario, terziario). La sifilide primaria corrisponde alla stadio dell'infezione iniziale. La sifilide secondaria è la fase durante la quale la *Treponema pallidum* si diffonde in tutto l'organismo provocando manifestazioni sistemiche. Queste due fasi possono sovrapporsi; il paziente entra poi in una fase di latenza durante la quale è sieropositivo ed infettivo ma non presenta segni e sintomi. Queste fasi vengono riunite nella cosiddetta sifilide precoce. Durante il periodo di latenza precoce il paziente rischia sempre meno di trasmettere la malattia e di presentare recidive. Negli studi tristemente famosi di Oslo, in Norvegia, e Tuskegee, in Alabama, nei quali i pazienti affetti da sifilide furono tenuti in osservazione in assenza di trattamento, 30-40% dei pazienti sviluppo' i segni di sifilide tardiva, mentre gli altri, forse con migliore immunità, guarirono spontaneamente. Il passaggio alla sifilide tardiva o dalla secondaria alla terziaria è indistinto. Ricord non era consapevole che la malattia cardiovascolare e la neurosifilide, quale la tabe dorsale e la paralisi progressiva, fossero dovute alla sifilide; ciò venne chiarito con i test sierologici e del liquor.

La sifilide congenita si acquisisce per passaggio transplacentare dei batteri. Non comporta quindi alcuna lesione primaria. Quando invece un bambino si infetta durante il passaggio lungo in canale del parto, il processo è più simile alla sifilide acquisita. La sifilide trasmessa con le trasfusioni di sangue era nota come “sifilide decapita” mancando il periodo primario.

Il periodo di incubazione della sifilide varia da stadio a stadio. Il periodo tra l'inoculazione e la comparsa delle lesioni primarie è di circa 3 settimane. I primi test di laboratorio si cominciano a positivizzare intorno alla seconda settimana. Il periodo di incubazione secondario dura circa 6 settimane, mentre il periodo di latenza tra lo stadio secondario e quello terziario è estremamente variabile.



Classificazione CDC Atlanta 2006	
Primaria	ulcera, erosione nel sito d'infezione
Secondaria	rash cutaneo, lesioni muco-cutanee, linfadenopatia
Terziaria	Manifestazioni cardiache, oftalmiche, gomme
Latente	Clinica muta, sierologia positiva
	<u>Precoce</u> da meno di un anno (2 secondo WHO)
	<u>Tardiva</u> da più di un anno (2 secondo WHO)
	<u>Indeterminata</u> epoca contagio sconosciuta
Sierologica	Positività sierologia (cicatrice) dopo terapia

9. CLINICA

9.1 SIFILIDE PRECOCE PRIMARIA

Dopo un periodo di incubazione che può variare da 10 a 90 giorni compare la lesione primaria della sifilide: il sifiloma (Hunter 1786). E' il punto di ingresso del *Treponema*. Esordisce come una papula o nodulo che presto si erode e si ulcera. La presentazione più tipica del sifiloma è un'ulcera di 1-2cm di diametro, con bordi induriti e infiltrati ma non sottominati (cosa che la differenzia dalla lesione dell'ulcera molle), il fondo dell'ulcera è di solito deterso e se compresso produce una scarsa quantità di essudato sieroso estremamente ricco di treponemi. Caratteristicamente indolente è per lo più unico anche se si può presentare in forma multipla e si accompagna a linfadenopatia satellite con linfonodi duri, mobili, indolenti. Il sifiloma si localizza nell'uomo più frequentemente a livello del solco balanoprepuziale, glande, asta, meato uretrale; nella donna a livello della cervice, vulva, vagina (raro); in entrambi i sessi in sede perianale, cavo orale (lingua, labbra, faringe). Rare sono le localizzazioni extra genitali (capezzoli, ombelico, dita, gluteo, addome..). La forma precoce primaria si accompagna raramente ad una sintomatologia generale.

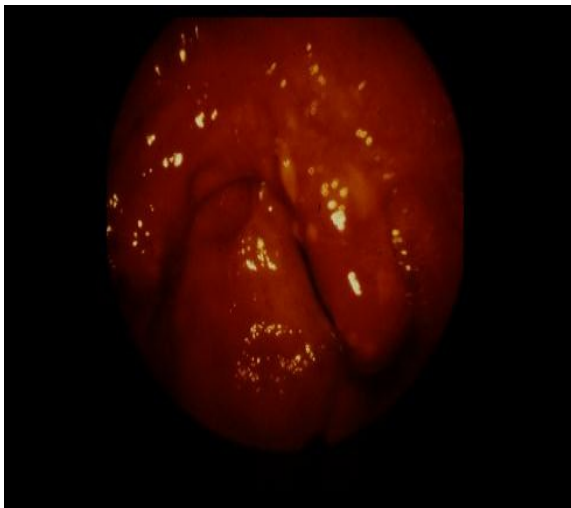
Varietà cliniche del sifiloma	
papuloso	Papula edematosa indurita
ulcerato	Classica ulcera con bordi infiltrati
gangrenoso	Necrosi del fondo dell'ulcera
fagedemico	Destruente
nano	Piccole dimensioni
gigante	Più grande
difteroide	Ricoperto da una pseudomembrana
erpetiforme	Lesioni multiple vicine che ricordano il grappolo delle vescicole erpetiche

La diagnosi di sifilide primaria è spesso clinica e guidata dall'anamnesi. Il *Treponema pallidum* si evidenzia poi con l'osservazione in campo oscuro con microscopio paraboloide. Si striscia su vetrino il secreto di un sifiloma essudante e lo si guarda a fesco: il treponema appare mobile e brillante su sfondo scuro. Il *Treponema pallidum* non si coltiva, l'istologia è sconsigliata perchè aspecifica. La sierologia, spesso negativa in fase iniziale (si deve sempre ripetere a distanza di 1-2 settimane), vede positivizzarsi per primi i test TPHA, VDRL, RPR.

Spesso la fase primaria passa inosservata per l'asintomatologia delle lesioni o perchè presenti in sedi nascoste.

Il sifiloma entra in diagnosi differenziale con l'herpes (lesioni dolenti, margini non infiltrati), l'ulcera molle (lesioni dolenti, margini sottominati), le afte, erosioni post-traumatiche.

Sifilomi:



9.2 SIFILIDE PRECOCE SECONDARIA

Lo stadio secondario inizia dopo 3-6 settimane dal sifiloma. Caratterizzata da una notevole batteriemia dovuta alla proliferazione e diffusione del treponema per via ematica e linfatica. La lesione primaria può essere ancora presente, in altri casi è già guarita o non è stata osservata perché molto piccola o nascosta. Persiste la linfadenopatia satellite che si accompagna ad una linfadenopatia generalizzata (micro-poli-linfadenopatia) indolente. Tipica è una sintomatologia di accompagnamento simil-influenzale con febbre, malessere, astenia, cefalea. Le lesioni cliniche interessano cute, mucose, annessi, sono in genere asintomatiche o associate a lieve prurito e si possono accompagnare a interessamento sistemico (patologie d'organo).

La lesione secondaria è il sifiloderma che può essere eritematoso o papuloso:

- sifiloderma eritematoso (rash, roseola): macule eritematose (di colore rosa-pesca o roseo-rosse) monomorfe a distribuzione ubiquitaria ma simmetrica. Le sedi più tipiche sono il tronco, la fronte, le superfici palmo-plantari. Le lesioni tendono a contenere pochi microrganismi. Il sifiloderma eritematoso può presentarsi in diverse varietà cliniche: roseoliforme, morbilliforme, scarlattiniforme... da cui la diagnosi differenziale con rosolia, morbillo, scarlattina ma anche con le eruzioni da farmaco.
- sifiloderma papuloso: papule polimorfe due circoscritte a superficie piana di colore rosso-bruno o traslucido, ricche di microrganismi a distribuzione ubiquitaria con localizzazione preferenziale al tronco, cuoio capelluto, superficie palmoplantare. Quando le papule evolvono e invecchiano possono presentare una squama superficiale spesso con soffi collareto biancastro (collareto di Bielt, 1827). Raramente le papule si ulcerano ed esitano con cicatrice. Quando le papule si localizzano in regione genitale e perianale si definiscono condilomi piani. Il sifiloderma papuloso presenta diverse variabili cliniche: lenticolare, lichenoidale, eczematiforme, impetiginoidale, psoriasiforme, varicelliforme..

La diagnosi differenziale con il lichen planus, la pitiriasi lichenoidale cronica, la pitiriasi rosea di Gibert, la psoriasi guttata, il kaposi disseminato, le verruche o callosità nelle forme

palmoplantari, i condilomi acuminati o le emorroidi nelle forme genitali.

Nei soggetti portatori di infezione da HIV e immunodepressi in genere, la forma secondaria si può manifestare come sifiloderma maligno (o lue maligna, o rupioide, o pustolo-ulcerativo), dove le lesioni papulo-pustolose diventano necrotiche e formano ulcere profonde con croste spesse. Le condizioni generali di tali pazienti sono fortemente compromesse e se non curati tempestivamente possono morire.

Altre manifestazioni secondarie:

- alterazioni pigmentarie: le lesioni papulosquamose possono esitare con ipo-iperpigmentazioni. L'ipopigmentazione è nota come leucodermia specificum ed è più comune ai lati del collo (collare di Venere) e a livello ascellare.
- Alopecia: in chiazze , totale, delle sopracciglia
- Manifestazioni del cavo orale: chiazze mucose o opaline, lingua a tartaruga, tonsillite (angina sifilitica)
- manifestazioni sistemiche: meningite asettica, artralgie, epatite sifilitica, proctite, glomerulonefrite da immunocomplessi, uveite..

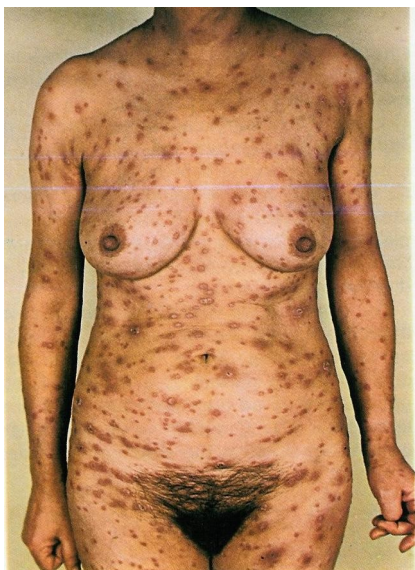
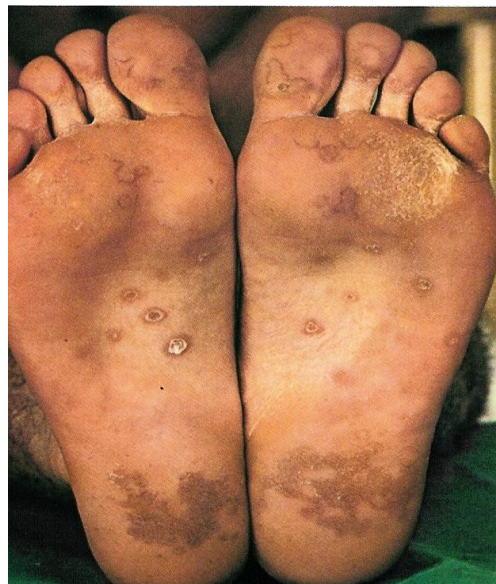
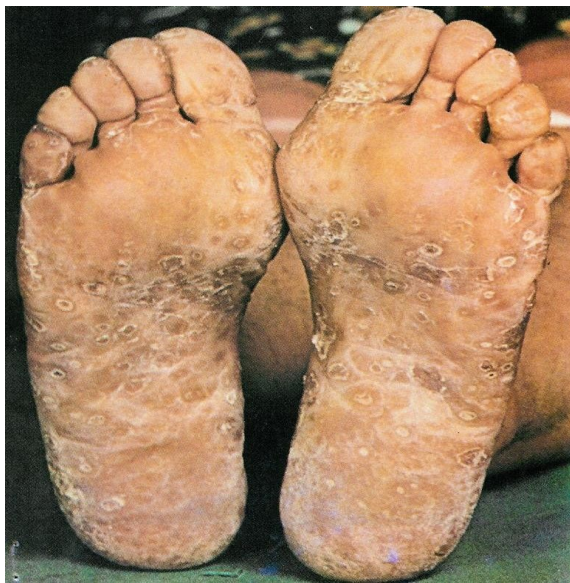
La diagnosi della forma secondaria è clinica e guidata dall'anamnesi anche se frequenti sono casi misconosciuti. L'istologia è aspecifica (quadro di vasculite), tutti i test sierologici sono positivi.

Sifilide secondaria:

sifilodermi palmari



sifilodermi plantari

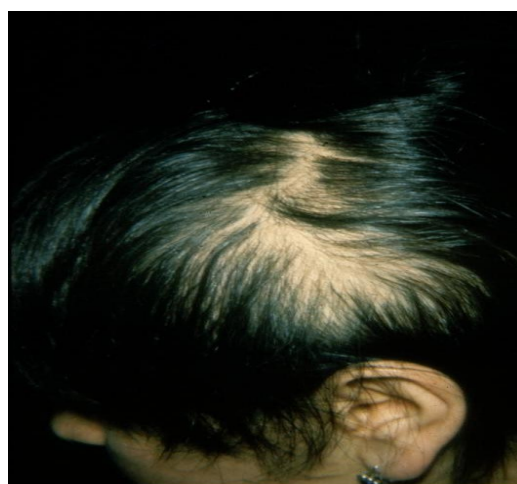


sifiloderma papuloso

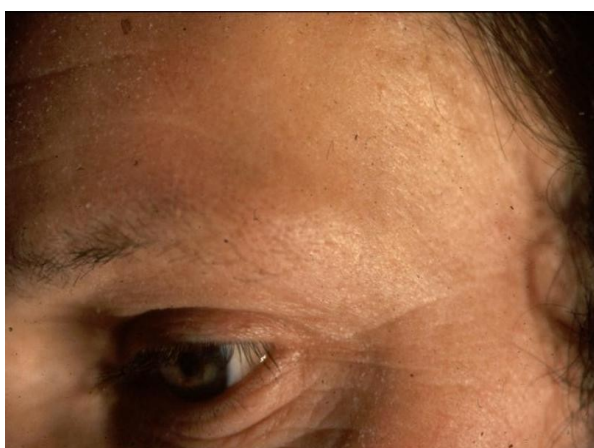


sifiloderma roseolico

alopecia in chazze



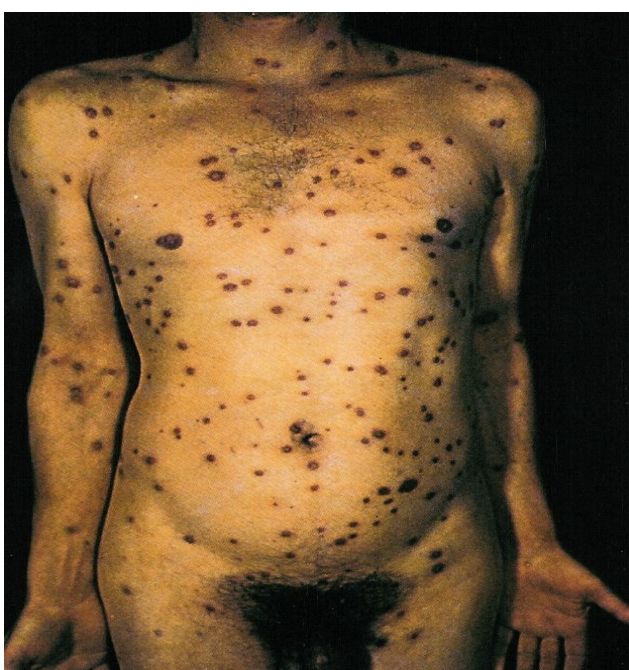
alopacia del sopracciglio



condilomi piani



sifilide maligna



9.3 SIFILIDE LATENTE

Il coinvolgimento sistemico massivo che si era verificato nella fase secondaria viene gradualmente controllato dal sistema immunitario. Le manifestazioni cliniche sono assenti. La sierologia rimane positiva. Un terzo dei pazienti non trattati svilupperà la sifilide terziaria, due terzi resterà latente e asintomatico. Metà dei pazienti che arriveranno alla forma terziaria svilupperà una forma cutaneo-mucosa o gomme luetiche, l'altra metà avrà sintomi cardiovascolari o neurologici. I pazienti latenti precoci sono, almeno teoricamente, contagiosi, mentre i pazienti latenti tardivi non sono altrimenti contagiosi (a parte la possibilità di trasmettere la malattia al feto per via transplacentare). Oltre il 90% delle recidive con manifestazioni cliniche ricorre entro 2 anni. In ogni caso, si pensa che dopo 4 anni, nessun paziente sia più infettivo.

9.4 SIFILIDE TARDIVA TERZIARIA

La transizione da sifilide precoce a quella tardiva può durare 10,20 anni o più, oppure può avvenire molto più rapidamente. Cruciale è la relazione tra sistema immunitario e *Treponema*. La risposta più tipica è quella granulomatosa (risposta immunitaria di IV tipo). La gomma sifilitica è la più nota lesione granulomatosa. Altra lesione caratteristica è l'endoarterite che provoca lesioni cardiovascolari e neurologiche. L'ultimo meccanismo importante è lo stato relativamente anergico (metasifilide), in cui si ha un danno parenchimale del tessuto nervoso da parte delle spirochete e spesso una negativizzazione delle reazioni sierologiche, segno di diminuite difese immunitarie.

Se esistesse un caso tipico si potrebbe dire che la sifilide terziaria comincia 3-5 anni dopo la sifilide secondaria. Le lesioni cliniche sono asintomatiche, spesso raggruppate, mostrano necrosi colliquativa e guariscono con cicatrici o atrofia. Nelle lesioni è quasi impossibile trovare i *treponemi*. Istologicamente le lesioni sono granulomi necrotici detti sifilitici. Il 70% delle gomme è localizzata a livello cutaneo, il 10% al cavo orale, altro 10% alle ossa, per il resto disseminate.

Manifestazioni cliniche della cute e delle mucose:

- noduli (sifiloderma nodulare o tuberoso): papule-noduli raggruppati rosso-bruni, minimamente desquamanti che esitano con cicatrici atrofiche ipo-iperpigmentarie. Tali lesioni possono ulcerarsi o presentarsi in forme figurate. Si localizzano per lo più al volto e cuoio capelluto.
- gomme: possono comparire ovunque sulla cute e sulla mucosa del cavo orale (setto nasale, palato, lingua, labbra, tonsille) sono indolenti, non associate a linfadenopatia e prive di microrganismi. Esordisce come un nodulo sottocutaneo che aumenta di volume e aderisce da un lato alla cute, dall'altro al muscolo e alla fascia. Il nodulo va poi incontro a necrosi colliquativa centrale che rende la lesione fluttuante, e quindi a ulcerazione che può raggiungere anche grandi dimensioni, può dar luogo a distruzioni di parti del cavo orale, che diventa dolente e che poi esita con una cicatrice biancastra con bordo iperpigmentario. Sono più spesso singole.

Manifestazioni cardiovascolari:

- aortite
- angina
- insufficienza aortica
- stenosi coronarica
- aneurisma dell'aorta

Manifestazioni neurologiche (neurosifilide):

- meningovascolare (meningiti, endoarteriti cerebrali che causano colpi apoplettici, emiparesi, afasia)
- parenchimatosa (tabe dorsale, paralisi progressiva): la paralisi progressiva compare prima (dopo 15-20 anni), i pazienti presentano sintomi neurologici e psichiatrici dovuti ad una progressiva distruzione della corteccia cerebrale. Nella tabe dorsale il danno riguarda i cordoni posteriori e le radici dorsali. C'è una atassia progressiva che determina la caratteristica camminata con il “piede sbattuto”, segno di Romberg positivo, dolori fugaci ma lancinanti, parestesie, assenza dei riflessi tendinei profondi, frequente comparsa di ulcere della pianta del piede.

- interessamento nervi cranici (gomme che distruggono i nervi cranici con lesioni a livello corticale, irritazione meningeae, crisi epilettiche, sordità, sindrome di Menière, cheratite, visione a “canna di fucile”, cecità)
- asintomatica

Altre manifestazioni d'organo:

- gomma ossea (regione pretibiale, radio, clavicola, scapola, sterno, cranio): dolori ossei, osteite-osteomielite
- manifestazioni cavo orale: glossite interstiziale cronica retraente
- gomme articolari (borsa olecranica)
- gomme epatiche (hepar lobatum)
- gomme nelle parotidi, gastriche, testicoli...

La sifilide terziaria entra in diagnosi differenziale con diverse patologie come la lebbra, tubercolosi, sarcoidosi, linfomi, tumori del SNC..

La diagnosi è clinica, sierologica, istologica (istologia compatibile), esame biochimico e sierologico specifico sul liquor nella neurologia.

Noduli:



Noduli ulcerati

Noduli del volto

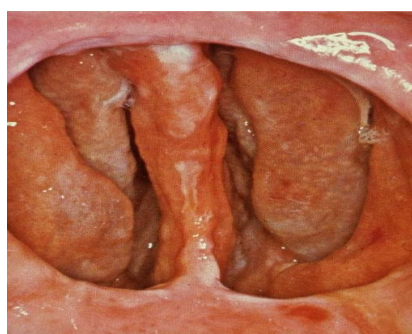
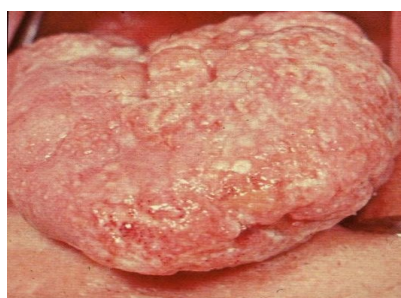


Noduli figurati

Gomme:



Manifestazioni del cavo orale:



9.5 SIFILIDE CONGENITA

La sifilide congenita è stata la prima delle infezioni intrauterine ad essere identificata nel 1859 da Hutchinson che riconobbe il primo caso di Lue congenita tardiva con la classica triade sintomatologica: anomalie dentali, sordità e danno oculare. Dopo la seconda guerra mondiale in seguito all'uso di penicillina e all'identificazione di misure di screening e prevenzione si è determinata la diminuzione del tasso di incidenza della sifilide tra le giovani donne in età riproduttiva che ha comportato una parallela diminuzione del tasso di incidenza di sifilide congenita. Si è poi assistito ad un aumento di casi negli Stati Uniti alla fine degli anni 80 e poi un successivo calo.

La trasmissione materno-fetale può verificarsi per via transplacentare o al momento del parto per contatto diretto del neonato con lesioni genitali materne. I maggiori fattori di rischio per la trasmissione madre-feto sono la presenza di sifilide primaria non trattata nella donna, l'infezione materna recente, elevati titoli anticorpali, elevata età gestazionale al momento del contagio o della terapia. Altri fattori sono la mancanza di controlli durante la gravidanza, l'inadeguatezza delle cure prenatali, l'uso di droghe, la prostituzione, la provenienza da paesi ad alta endemia e la concomitante infezione da HIV. Lo stadio della malattia materna e l'epoca di gestazione in cui si verifica la trasmissione madre-feto sono i due fattori più importanti nel determinare il quadro clinico neonatale. Se la trasmissione si verifica nel primo e secondo trimestre, si hanno i maggiori danni (il treponema può raggiungere il feto già dalla 9a-10a settimana di gestazione) con elevato tasso di mortalità pre- e perinatale e di morbidità neonatale, mentre se si verifica nel 3o trimestre è maggiore il numero di neonati asintomatici. Inoltre, le madri con sifilide primaria o secondaria non trattata e quelle con infezione latente precoce hanno il più elevato rischio di trasmissione (30-50% di neonati affetti alla nascita), mentre solo il 6-14% dei nati da madri con infezione latente tardiva mostra un quadro di sifilide congenita alla nascita. Anche i nati asintomatici però possono comunque sviluppare l'infezione anche dopo molti mesi o anni. La trasmissione materno-fetale dei treponemi può portare a quadri clinici variabili ed evidenti sia in epoca fetale che alla nascita:

aborto spontaneo, nato morto, parto prematuro, idrope non immune, quadri clinici neonatali benigni o mortali. La diagnosi prenatale è possibile mediante l'utilizzo dell'ecografia che può documentare la presenza di idrope fetale, epatosplenomegalia, versamenti. Anche la funicolocentesi può rilevare nel sangue fetale anemia, piastrinopenia, alterazioni degli indici epatici e IgM specifiche. (15) (16) (17)

Sifilide congenita precoce

Quando i sintomi compaiono nei primi due anni di vita.

Si manifesta nel 33% già alla nascita con idrope severa.

Nel restante 67% il neonato asintomatico presenta sintomi tra la terza e l'ottava settimana di vita.

Manifestazioni cliniche:

- idrope non immune
- anomalie reticolo-endoteliali: ittero,epatite, epatosplenomegalia, anemia, piastrinopenia, adenopatia
- lesioni muco-cutanee: rinite, rash cutaneo, placche mucose, condilomi
- anomalie ossee: periostiti, osteocondriti, osteomieliti
- anomalie oculari: corioretinite, cataratta, glaucoma, uveite
- anomalie del SNC: leptomeningite acuta, meningovasculite cronica, idrocefalo, paralisi dei nervi cranici, infarto cerebrale, convulsioni, ipopituitarismo

Sifilide congenita tardiva

quando i sintomi compaiono dopo i due anni di vita

si caratterizza per la presenza di cicatrici che derivano dalle lesioni iniziali della forma precoce o dalla reazione infiammatoria persistente.

I segni clinici classici associano alla triade di Hutchinson (cheratite interstiziale, sordità da danno dell'VIII° nervo cranico e dentatura caratteristica) un variabile ritardo mentale.

Manifestazioni cliniche:

- anomalie neurologiche: ritardo mentale, sordità neurosensoriale, idrocefalo
- anomalie scheletriche: bozze frontali, mandibola sfuggente o protrudente, naso a sella, palato ogivale, tibia a sciabola, effusione dell'articolazione del ginocchio
- anomalie dentarie: incisivo superiore a forma di spina, molari a morula, ragadi periorali

Indagini diagnostiche raccomandate per la sifilide congenita	
1° livello	Esame obiettivo
	emocromo+piastrine
	Indicifunzionalità epatica e fosfatasi alcalina
	Amilasi pancreatica
	Esame urine
2° livello	Rx osso lungo, Rx torace
	Esame liquor
	Test HIV a madre e bambino
	Eco encefalo
	FOO e visita oculistica
	Prove audiometriche
	Test psicometrici

Come raccomandato dalle linee guida dei CDC, la sierologia della sifilide va eseguita in gravidanza distinguendo le donne in due gruppi a seconda della presenza o meno dei fattori di rischio della malattia.

Se presenti:

- 3 controlli sierologici (VDRL o RPR):
 - alla prima visita in gravidanza
 - al secondo trimestre (EG: 28 settimane)
 - al momento del parto

Se assenti:

- 2 controlli sierologici:

- alla prima visita in gravidanza
- al momento del parto

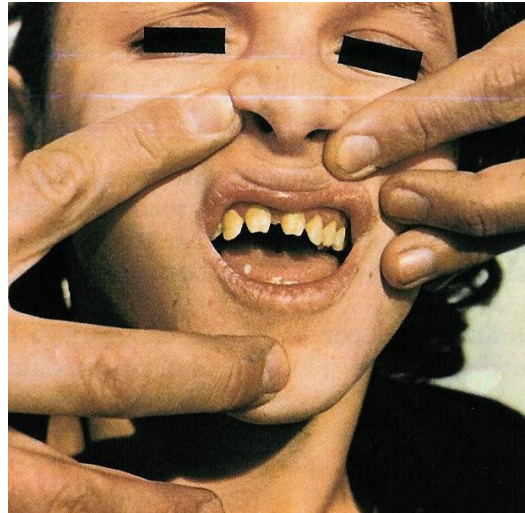
Concludiamo questo capitolo sottolineando alcuni punti fondamentali:

- ci sono poche decine di nuovi casi/anno di sifilide congenita in Italia; di questi solo una decina sono autoctoni
- la sifilide si diagnostica tempestivamente e si tratta nella madre in gravidanza
- un trattamento penicillinico adeguato previene o cura l'infezione embrio-fetale ed i relativi danni a distanza
- in pochi neonati la terapia prenatale non è sufficiente ma in tutti i casi le cure effettuate al neonato bastano a interrompere l'evoluzione della malattia.(10)

Sifilide congenita:

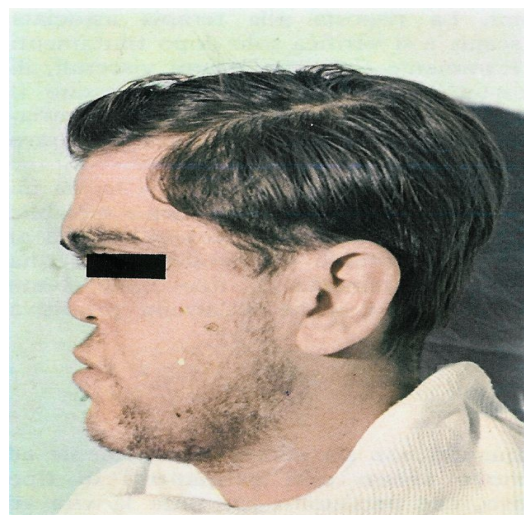


Denti di Hutchinsono



Fronte olimpica

Naso a sella



10. FENOMENI IMMUNITARI LEGATI ALLA SIFILIDE

Immunità naturale

E' importante sottolineare che non tutti i soggetti che vengono a contatto con persone affette da lue primo-secondaria si ammalano (solo in percentuale del 50% circa). Ci sono diverse variabili che condizionano la diversa risposta dell'ospite come:

- il numero e la virulenza dei treponemi
- presenza o assenza di lesioni di continuo della barriera cutaneo-mucosa

Immunità acquisita

l'infezione luetica conferisce una resistenza di grado variabile nei confronti del *Treponema pallidum* dovuta alla presenza del germe nell'organismo ospite. Gli anticorpi che vengono prodotti non sono protettivi ma è importante sottolineare che una volta contratta la lue una prima volta è meno probabile reinfettarsi. Siamo di fronte ad un fenomeno di immunità incompleta.

E' comunque possibile la reinfezione che se avviene scatena una risposta anticorpale di più difficile interpretazione.

La reinfezione si attua solo quando la precedente infezione è stata curata adeguatamente e deve osservare alcune regole:

- sifiloma in sede diversa
- la sierologia con anticorpi antilipoidei deve essersi negativizzata
- reperto microscopico positivo nella nuova lesione
- rapido viraggio alla positività sierologica con accorciamento del periodo di latenza sierologica

Immunità umorale

la sifilide come tutte le infezioni provoca la formazione di:

- IgM e IgG nella fase precoce
- IgG nella fase tardiva
- IgA specifiche in modesta quantità
- IgE che dovrebbero rallentare l'infezione

Immunità cellulare

la risposta cellulo-mediata con stimolazione dei T-linfociti svolge un ruolo protettivo nei confronti della diffusione dell'infezione ed è diversa nelle diverse fasi della malattia. Nelle infezioni recenti l'enorme quantità di treponemi inibisce l'immunità cellulare e provoca una intensa risposta umorale. I fattori che ostacolano la risposta cellulo-mediata sembrano essere presenti nel plasma e sono verosimilmente dati o dal treponema, vista la scarsità di proteine sulla guaina esterna, o da un suo metabolita o da proteine non treponemiche che ricoprendo la superficie del germe lo rendono non ben riconoscibile come estraneo al sistema immunitario. Nelle fasi tardive si ha invece modesta quantità di treponemi e quindi scarsa risposta anticorpale ed elevata risposta cellulo-mediata. Questo impedisce la moltiplicazione e la disseminazione dei treponemi e limiterebbe il processo infiammatorio al distretto che ospita il germe. Nelle sifilide latente sono invece elevate entrambi i tipi di risposta immunitaria.

L'infiltrato mononucleato ricco di plasmacellule, caratteristico della sifilide, riflette lo stato di ipersensibilità ritardata verso il treponema ed in alcuni individui, affetti da sifilide terziaria, questa risposta, scatenata dai T-linfociti sensibilizzati e dai macrofagi, comporta la formazione di ulcerazioni gommose e necrosi.

Gli antigeni treponemici inducono la produzione di anticorpi anti-treponema e anticorpi reaginici non specifici.

L'immunità nei confronti del treponema è incompleta: la risposta umorale e cellulare dell'ospite

possono prevenire la formazione di un sifiloma nel corso di una reinfezione da treponema, ma sono insufficienti a eradicare il germe dall'ospite. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che la capsula della spirocheta manca di molecole immunogeniche o perchè manca lo stimolo dei linfociti T-helper.(4)

Immunità della sifilide	
Sifilide recente	Immunità cellulare inibita (grande quantità di treponemi), intensa risposta umorale
Sifilide tardiva	Scarsa risposta anticorpale (modesta quantità di treponemi), elevata immunità cellulare (ostacolo alla moltiplicazione-disseminazione dei treponemi)
Sifilide latente	Elevata risposta anticorpale e cellulare
Sia l'immunità umorale che quella cellulo-mediata proteggono l'ospite dall'infezione ma è l'immunità cellulare che spiega il particolare andamento della malattia.	

11. LA DIAGNOSI DELLA SIFILIDE

Esame microscopico diretto

Il *Treponema pallidum* può essere identificato nei fluidi tissutali per la sua tipica forma a elica e la sua mobilità. Fondamentale è la modalità di prelievo del materiale che deve poi essere visualizzato con microscopio paraboloide in campo oscuro. La superficie della lesione luetica se ricoperta da croste o squame va prima adeguatamente detersa con soluzione fisiologica e garza abrasiva poi la lesione sia che si tratti di sifiloma o condiloma piano o placca mucosa, va massaggiata e spremuta per prelevare il gemizio che deve essere adagiato sulla superficie di un vetrino, bagnato con soluzione salina, coperto con vetrino copri-oggetto e subito visualizzato a fresco al microscopio. Si deve cominciare la ricerca a piccolo ingrandimento e poi confermare la presenza del treponema con l'obiettivo 40X. Alla microscopia in campo oscuro la spirocheta appare come una struttura spiraliforme che si muove lentamente con un luccichio argenteo. Il movimento è casuale e lento, la spirocheta gira intorno al suo asse e si piega e flette attorno al suo corpo centrale. Il movimento del *Treponema pallidum* è differente da quello delle spirochete non patogene che sono in genere più piccole e con motilità più vivace. Con la tecnica in campo oscuro si possono osservare anche treponemi provenienti da liquido di bolla della sifilide congenita o dal liquor.



Esame colturale

Treponema pallidum non può essere tenuto in coltura.

Altre metodiche

In particolari condizioni si possono impiegare anticorpi monoclonali contro antigeni specifici di *Treponema pallidum* o la PCR per identificare il microrganismo.

Sierologia

E' probabilmente il capitolo più complesso della sifilide, la comprensione e l'interpretazione della sierologia della sifilide richiede accurati studi e lunga esperienza.

Punti chiave:

- sebbene ci sia un gran numero di anticorpi identificabili, c'è una scarsa protezione immunitaria contro *Treponema pallidum*
- la presenza o l'assenza di certi anticorpi non va intesa come segno di guarigione della malattia
- ci sono 2 tipi di anticorpi: aspecifici o non-treponemici che tendono a diminuire con il tempo e la terapia; specifici o treponemici che sono molto più permanenti

Nel corso del XX secolo sono stati sviluppati diversi test e molti non sono più in uso. I primi erano diretti contro fosfolipidi, soprattutto la cardiolipina, componente mitocondriale che può essere liberato per la necrosi dei tessuti che si verifica nella sifilide.

Il tipo di anticorpi, il loro titolo e la classe anticorpale, varia man mano che l'organismo passa attraverso i differenti stadi della malattia.

La risposta precoce consiste in anticorpi IgM che vengono ben presto sostituiti da IgG più specifiche. Questo viraggio si osserva sia per gli anticorpi specifici che per quelli aspecifici. Quattordici giorni circa dopo l'infezione, si possono rilevare le IgM antitreponemiche, mentre le IgG antitreponemiche compaiono intorno al 21° giorno, più o meno quando compare il sifiloma. Le IgM aspecifiche compaiono circa dopo 5 settimane e le IgG una settimana dopo. Le IgM richiedono

una continua stimolazione delle plasmacellule da parte di *Treponema pallidum* vivo, motivo per cui dopo la terapia, i livelli di IgM crollano rapidamente. Le IgG vengono prodotte per molti anni, in assenza di microrganismi vitali, dalle cellule memoria-specifiche. In più del 90% dei pazienti, anche dopo terapia adeguata, gli anticorpi IgG persistono per sempre. Questa condizione è nota come cicatrice sierologica. In pazienti con HIV e difetti di immunità, questo quadro è più raro, più di un terzo di questi pazienti con sifilide perdono le IgG specifiche. Il titolo degli anticorpi IgG non specifici tende a diminuire gradualmente dopo terapia.

Test aspecifici o non treponemici

- RW: reazione di Wasserman (1906), reazione di fissazione del complemento, oggi non più utilizzata
- VDRL (reazione di microfloculazione), l'antigene è una miscela di cardiolipina, lecitina e colesterolo. Può essere esaminato sia il siero che il liquor. Si positivizza nelle fasi più precoci.
- VDRL quantitativa
- RPR (reazione di macrofloculazione), l'antigene è la cardiolipina. Si positivizza nella sifilide precoce.(11)

Test specifici o treponemici

- TPHA: test di emoagglutinazione, l'antigene è una sospensione di eritrociti di pecora rivestiti di antigeni del *T.pallidum*. Diventa positivo dopo 3-4 settimane dopo il contagio.
- FTA: test di immunofluorescenza indiretta per identificare anticorpi anti-treponema. L'antigene è una sospensione di *Treponema pallidum* del ceppo Nichols uccisi. Si positivizza 4 settimane dopo l'inizio dell'infezione.
- TIT
- sierologia IgM
- immunoenzimatici (ELISA, EIA, WB)

L'esecuzione della sierologia è importante:

- come screening: per identificare i falsi positivi ed eseguire opportuni allargamenti
- come test di conferma: per confermare i sospetti diagnostici e definire i casi dubbi
- per il follow-up: come criterio di guarigione e per il monitoraggio periodico

Problema dei falsi positivi

Si può ottenere un test falsamente positivo a causa di:

- errori tecnici
- soggetti con test aspecifici + e test specifici -
- falsi positivi biologici
- molte malattie o condizioni causano una risposta falsamente positiva ai test

Malattia		Test aspecifici	Test specifici
Infezioni	Malattia Lyme	-	+
	Febbre ricorrente	+	+
	Frambesia, pinta, bejel	+	+
	Leptospirosi	+	+
Malattia morso gatto	(spirillum minor)	+	+
Altre infezioni			
Batteri	Tbc, polmonite pneumococcica, endocardite, lebbra, scarlattina, micoplasma	+	-
Virus	Morbillo, varicella, epatiti, Epstein-Barr, hiv in fase precoce, vaccinazioni	+	-
Malattie veneree	Ulcera molle, linfogranuloma venereo	+	-
altro	Malaria, tripanosomiasi	+	-
Malattie non infettive	connettiviti	+	+/-
	Cardiopatia reumatica	+	-
	Trasfusioni multiple	+	-
	Abuso droghe	+	-
	Epatopatia cronica	+	-
Età avanzata		+	-
Gravidanza		+	-

Problema dei falsi negativi

Evento più frequente nei pazienti sieropositivi. Ci possono essere soggetti con sifilide in fase precoce ma con VDRL e IgM negative, oppure in caso di reinfezione, le IgM possono non salire.

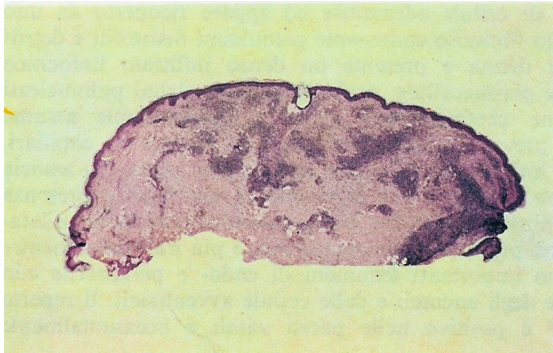
Similmente pazienti con sifilide trattata possono perdere la loro cicatrice immunologica e non risultare positivi al test del TPHA. (18)

Diagnosi sierologica di sifilide: linee guida CDC Atlanta 2006	
Test non treponemici	Usare i quantitativi
	Di solito negativizzano
	A volte persistono + più a lungo o a vita
Test treponemici	Restano + a vita
	Talora negativizzano (se terapia precoce)
Se un test treponemico/non treponemico risulta + è necessario aggiungere un test non treponemico/treponemico per guidare le decisioni	

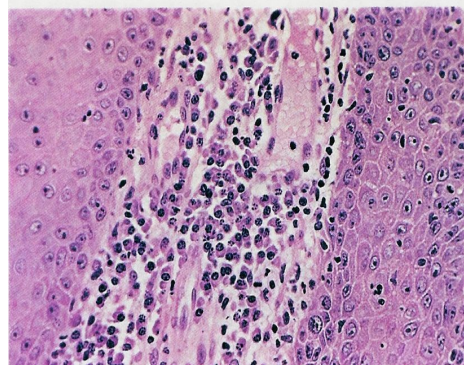
Interpretazione dei dati sierologici:	ELISA	RPR	FTA	TPHA
- Soggetto non luetico - Incubazione - Fasi precocissime della malattia	-	-	-	-
- Lue non trattata - Lue trattata di recente	+	+	+	+
- Lue primaria precoce non trattata o trattata di recente - Falsi positivi FTA	-	-	+	-
- Lue trattata - Lue latente non trattata	+	-	+	+
- Lue primaria - Falsi positivi RPR/FTA	-	+	+	-
- Lue trattata - Falsi positivi TPPA	+	-	-	+
- Falsi negativi FTA	+	+	-	+
- Falsi negativi RPR/TPPA	-	+	-	+

Istopatologia

- periodo primario (sifiloma): istologia aspecifica. Epidermide acantotica in periferia e assottigliata al centro, spesso paracheratosica. Nel derma è presente spesso infiltrato linfocitico con numerose plasmacellule, pochi istiociti e alcuni polimorfonucleati nella porzione centrale. In periferia infiltrazione perivascolare-perilinfatica
- periodo secondario: istologia aspecifica. Vasodilatazione capillare con tumefazione endoteliale ed infiltrazione perivasale linfoplasmocitaria ed istiocitaria. Quadro di vasculite.

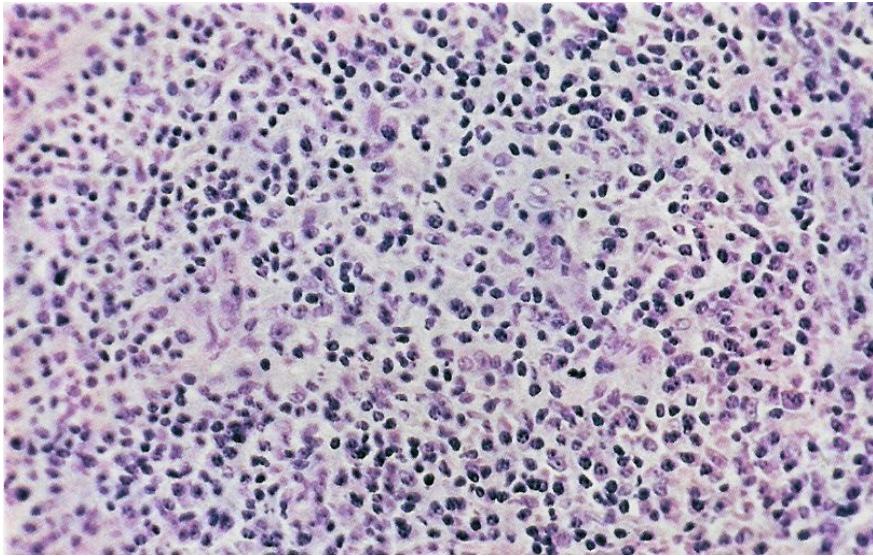


Sifiloderma papuloso
infiltrato perivasale



Condiloma piano,
acantosi e infiltrato plasmacellulare

- periodo terziario: istologia compatibile. Le lesioni cutanee e mucose mostrano una infiltrazione inizialmente solo perivascolare, ma ben presto densa e di tipo granulomatoso (linfociti, plasmacellule, cellule giganti, macrofagi, fibroblasti). Nelle lesioni nodulari si osserva massiccio infiltrato dermico con possibili focolai di necrosi caseosa. Nelle gomme accanto ad un più esteso infiltrato sottocutaneo a limiti netti si hanno vaste aree di necrosi caseosa e colliquazione.



Sifiloderma nodulare-infiltrato linfoplasmocitico

12. TERAPIA

La terapia della sifilide può essere riassunta in una parola: penicillina. Scoperta nel 1928 e usata per la prima volta per trattare la sifilide nel 1945. Anche dopo più di 50 anni di impiego non ci sono segni di resistenza del *Treponema pallidum* alla penicillina. La penicillina è treponemicida e riesce ad attraversare sia la barriera placentare che ematoencefalica. Per trattare la sifilide ci si basa sull'assorbimento delle diverse penicilline e sulla loro capacità di superare placenta e barriera ematoencefalica. La penicillina G può venire impiegata nella sua forma cristallina acquosa per via endovenosa, come penicillina procaina acquosa per via intramuscolare o come penicillina G benzatina come iniezione a lento rilascio intramuscolare.

Terapia della sifilide: linee guida CDC Atlanta 2006	
Stadio malattia	terapia
Lue primo-secondaria	Benzatin-penicillina G 2.4M UI dose singola im
Lue latente precoce	Benzatin-penicillina G 2.4M UI dose singola im
Lue latente tardiva-indeterminata	Benzatin-penicillina G 7.2M UI in 3 dosi settimanali da 2.4M im
Lue terziaria	Benzatin-penicillina G 7.2M UI in 3 dosi settimanali da 2.4M im
Neurolue	Penicillina acquosa G cristallina 18-24M UI ev/die per 10-14 gg oppure procain-penicillina 2.4M UI im/die + probenecid per 10-14 gg

Terapia della sifilide: linee guida CDC Atlanta 2006	
in alternativa alla penicillina nei pazienti allergici	
Doxiciclina	100mg cp 2/die per 14gg
Tetraciclina	500mg cp 4/die per 14 gg
Ceftriaxone	1gr fl im 1/die per 8-10gg (20% casi reattività crociata con penicillina)
Azitromicina	500 mg cp 4cp dose singola descritte resistenze
Eritromicina?	Scarsa efficacia resistenze emergenti in Africa (dove si usa per la profilassi delle micobatteriosi)

Terapia della sifilide: linee guida Europee 2007	
Stadio malattia	Terapia
Sifilide precoce	Benzatin-penicillina 2.4M UI im dose singola
	Procaïn-penicillina 600.000 UI im/die per 10-14gg
	Benzil-penicillina 1M UI im/die per 10-14gg
	Se allergia: doxiciclina, tetraciclina, eritromicina, azitromicina, ceftriaxone
Sifilide tardiva	Benzatin-penicillina 2.4M UI im/sett per 3 settimane
	Procaïn-penicillina 600.000 UI im/die per 17-21gg
	Benzil-penicillina 1M UI im/die per 21gg
Neurosifilide	Benzil-penicillina 12-24M UI ev/die per 10-21gg

Reazioni avverse:

- anafilassi: attenzione ad effettuare una precisa anamnesi e sorveglianza, se possibile adottare regimi terapeutici alternativi altrimenti praticare una accurata desensibilizzazione
- reazione di Jarisch-Herxheimer: compare alcune ore dopo l'inizio della terapia specialmente se con penicillina e nelle forme precoci. Reazione febbrile acuta e sintomatologia simil-influenzale con brividi, mialgie, cefalea, artralgie, tachicardia, iperventilazione, ipotensione. Si pensa sia

dovuta al rilascio di tossine da parte dei treponemi distrutti per lisi dalla terapia. Importante sempre informare il paziente e se necessario trattare l'accesso con antipiretici e/o corticosteroidi. Discusso è ancora l'utilizzo di cortisonici per prevenire tale reazione.

- sindrome di Hoignè: dovuta all'iniezione intravenosa accidentale di procain-penicillina. Si caratterizza per la presenza di sintomi psicotici che vanno trattati con sintomatici adeguati e si previene semplicemente aspirando prima di iniettare il farmaco.

Trattamento della sifilide in gravidanza:

La terapia viene effettuata con regimi di penicillina adeguati allo stadio della malattia della gravida secondo linee guida. È importante sottolineare che in caso di allergia alla penicillina, sono controindicate per lo stato gravidico, doxiciclina e tetraciclina, mentre l'eritromicina a volte utilizzata malgrado il suo fallimento terapeutico in alcuni studi, ha un'estrema variabilità nell'attraversare la barriera placentare, non garantendo quindi una reale efficacia sul feto (in questi casi è necessario trattare il neonato con penicillina alla nascita).

Se la paziente è allergica è quindi opportuno attuare la desensibilizzazione.

È considerato corretto un trattamento con penicillina somministrata 30 o più giorni prima del parto. Nonostante adeguata terapia va comunque sottolineato che il 14% dei parti esita con morte fetale o lue congenita e che il 10% delle donne con sifilide tardiva non trattate partorisce neonato con lue congenita. Nella donna in gravidanza va monitorata attentamente l'eventuale reazione di Herxheimer: nel 45% delle donne trattate per lue precoce provoca distress fetale, contrazioni uterine, parto prematuro.

Trattamento della sifilide nei pazienti HIV positivi:

Le linee guida Europee consigliano di trattare i pazienti sieropositivi secondo lo stadio di lue come se fossero sieronegativi raccomandando però a tutti l'esecuzione del liquor.

Il di Atlanta consiglia invece in tutti i casi l'esecuzione di Benzatin-penicillina G 7.2M UI

in 3 dosi settimanali da 2.4M im e l'esecuzione dell'esame del liquor solo nei casi di sifilide tardiva (14) .

Terapia della sifilide congenita

Terapia della sifilide congenita:	
Neonato con malattia accertata	Penicillina G acquosa cristallina ev per 10-14gg 50.000UI/Kg ogni 12 ore nella prima settimana di vita 50.000UI/Kg ogni 8 ore dalla 2° alla 4° settimana di vita
Neonato con malattia fortemente probabile	
Asintomatici figli di donne non adeguatamente trattate in gravidanza	Penicillina G acquosa cristallina ev per 10-14gg oppure (dopo aver escluso neurolue) 1dose singola di penicillina G benzatinica im (50.000UI/Kg)
Asintomatici figli di donne adeguatamente trattate	Nessuna terapia solo follow-up fino a negativizzazione della sierologia

Neonato con malattia accertata: isolamento del Treponema dal cordone ombelicale, placenta, materiale proveniente da lesioni

Neonato con malattia fortemente probabile: test treponemico positivo nel neonato o una o più delle seguenti condizioni (segni clinici o radiologici di malattia attiva; titolo non treponemico significativamente superiore a quello della madre; IgM positive; liquor positivo)

Asintomatici figli di donne non adeguatamente trattate in gravidanza: il trattamento materno non

adeguato contempla le seguenti condizioni (dose di penicillina inadeguata o non nota nella madre; madre non trattata o trattata non con penicillina; terapia materna nei 30 giorni prima del parto; risposta materna alla terapia non nota o inadeguata; madre HIV+ trattata quando i CD4 erano ridotti o in presenza di sintomi; titolo aumentato di 4 volte nonostante la terapia)

Asintomatici figli di donne adeguatamente trattate: donne adeguatamente trattate durante la gravidanza oppure in precedenza e con titolo stabile o ridotto durante la gravidanza

Se la terapia fallisce? (CDC Atlanta 2006)

Bisogna sempre sottolineare che un parziale fallimento della terapia è possibile con ogni dosaggio.

E' fondamentale fare sempre il follow-up anche se la valutazione è comunque difficile: è bene considerare che nelle reinfezioni la VDRL cala molto lentamente (6-12mesi), bisogna fare controlli frequenti, cercare di differenziare un fallimento terapeutico da una reinfezione.

Bisogna sospettare un fallimento della terapia se dopo diagnosi di 1°infezione recente la VDRL non cala dopo 6 mesi. In questi casi il trattamento consigliato è un ciclo di 7.2M UI. (14)

13. LA PREVENZIONE

Compito di ogni medico è contenere le epidemie e prevenire la sifilide congenita.

E' quindi necessario inviare allo specialista (dermatologo che si occupa di venereologia!) tutti i pazienti che presentano segni e sintomi compatibili, pazienti con sierologia positiva senza avventurarsi in spesso scorrette interpretazioni, trattare i pazienti seguendo tassativamente le linee guida internazionali.

Quindi sono necessari programmi di formazione e informazione per gli operatori sanitari e parasanitari per poter riuscire a trasferire le informazioni più adeguate alla popolazione, ai pazienti, ai partner dei pazienti.

In questo modo riusciremo ad incrementare le diagnosi precoci, rintracciare e trattare precocemente i contatti e prevenire le epidemie.

(14)

14. IL COUNSELING

E' importante sottolineare che la sifilide è una semplice malattia batterica per la quale esistono terapie adeguate ed efficaci. Bisogna combattere i pregiudizi: la sifilide non è più la malattia che portava alla pazzia nell'epoca pre-penicillina e non è una malattia ad esclusivo appannaggio di certe categorie a rischio (omosessuali, prostitute, sieropositivi..).

E' quindi doveroso contenere emozioni ed ansie, dare informazioni chiare e precise al paziente, informare e trattare se necessario il partner, spiegare accuratamente gli esami sierologici ed impegnarsi a intraprendere un counseling mirato per certe categorie a rischio.

Quindi:

- sottolineare l'importanza del preservativo
- sono a rischio tutti i tipi di rapporti sessuali anche i rapporti orali!!
- sottolineare l'importanza del preservativo o della diga dentaria nel sesso orale (se non si usano evitare almeno l'eiaculazione in cavo orale e l'ingestione di sperma specialmente per ridurre il rischio HIV)
- necessaria l'astensione sessuale durante la terapia e fino all'esecuzione dei controlli
- importanza del timing dei controlli sierologici (dopo 1 mese, 3 mesi, 6 mesi, 1 anno dalla terapia)
- il periodo di incubazione è contagioso
- la sifilide non dà immunità, ci si può reinfectare
- importanza di una buona igiene e cura di eventuali abrasioni
- curare tempestivamente le altre MTS(19) (20)

(14) (15) (21)

15. LA RICERCA SULLA SIFILIDE:

Le spirochete patogene sono gli agenti causali di molte malattie importanti come la sifilide, la malattia di Lyme, la Leptospirosi, la Dissenteria suina e la malattia parodontale.

Il *Treponema pallidum* è un piccolo microrganismo che utilizza la biosintesi dell'ospite per soddisfare le sue esigenze metaboliche. Il *Treponema pallidum* ha 2 membrane, quella esterna presenta le proteine antigeniche (OMP: Outer Membrane Proteins) che costituiscono il sito di interazione con i tessuti e con il sistema immunitario dell'ospite .

Le funzioni delle OMP sono di adesione, di passaggio di materiale dall'interno verso l'esterno o viceversa (porine) o possiedono un ruolo nella resistenza alla immunità naturale del complemento. Attualmente non sono note strutture antigeniche delle OMP esposte tali da poter sviluppare un vaccino efficace.

Il genoma di *Treponema pallidum* è stato completamente sequenziato nel 1998, possiede 1041 geni. L'evoluzione di una famiglia di 6 geni di *Treponema pallidum* (TPR: repeat gene family), codifica per sempre più nuovi fattori di virulenza . L'analisi trascrizionale del gene *tpr*, è stata limitata fino ad oggi sebbene l'espressione dei membri di questa famiglia di geni è molto rilevante nella patogenesi della sifilide. L'ipotesi attuale è che il gene *tpr* venga espresso in modo differenziale dai vari ceppi di *T.pallidum* e quindi porti a una differenza nella antigenicità dei vari ceppi. Probabilmente il gene *tprK* viene espresso da tutti i ceppi mentre gli altri (A1,A2, B, C, D, E, F, G, H, I, J, L) vengono espressi solo da alcuni ceppi (Giacani 2007 quantitative analysis). Le numerose variazioni antigeniche delle OMP di *Treponema pallidum* spiegano come il microrganismo riesca a sfuggire alla sorveglianza e a dar luogo a infezioni prolungate e persistenti nonostante una valida risposta immunitaria dell'ospite.

A tutti gli stadi della malattia le lesioni sono caratterizzate da vasculite e infiltrati cellulari di linfociti, macrofagi, plasmacellule. L'importanza della risposta cellulo-mediata nel contenimento dell'infezione è dimostrata dalla presenza dei granulomi i quali nel caso della malattia gommata assumono caratteristiche necrotiche.

Nella sifilide primaria si assiste a una intensa risposta di tipo TH1, caratterizzata da cellule CD4 positive e macrofagi mentre nelle lesioni secondarie c'è una maggioranza di cellule CD8 positive. Le lesioni sono caratterizzate da iperespressione di interleukina 2 ed interferone gamma. Successivamente avviene uno switch TH2 nella fase secondaria che potrebbe spiegare l'incompleta clearance del patogeno.

In gravidanza la sifilide induce una intensa risposta infiammatoria e le molecole indotte dall'infezione fetale (citochine, interleuchine 2, interferone gamma, TNF alfa e prostaglandine) associate a attivazione macrofagica spiegano la morte fetale, il parto prematuro, il ritardo di crescita intrauterino.

Si è dimostrato come durante l'infezione si assista ad una modulazione della trascrizione di diversi geni e come diversi ceppi di *Treponema pallidum* possano differenziarsi nell'espressione di tali geni spiegando forse le numerose differenze nel decorso clinico dell'infezione

Nonostante i numerosi sforzi, la complessa biologia del *T. pallidum* ostacola tuttora lo sviluppo di un vaccino che riesca a prevenire la malattia.

Ad oggi non esistono ancora test per la diagnosi precoce di sifilide che siano a basso costo, specifici, sensibili, facili da eseguire, rapidi, privi di equipaggiamento e utilizzabili subito da coloro che ne hanno bisogno. Il test che oggi si avvicina di più all'ideale è l' RPR con costo di 3 dollari, sensibilità dell'85%, specificità del 93%, tempo di esecuzione di 20 minuti (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28) (29) (30) .

16. LA SIFILIDE OGGI, LE NUOVE EMERGENZE:

- le nuove epidemie
- la coinfezione sifilide-HIV
- il ritorno della neurosifilide
- sifilide e gravidanza
- sifilide e immigrazione
- sifilide e popolazione omosessuale

16.1 LE NUOVE EPIDEMIE

Come detto in precedenza, dopo l'aumento dei casi di sifilide primo-secondaria osservato negli anni immediatamente successivi all'ultima guerra mondiale e dopo la riduzione riscontrata negli anni '50, si è assistito ad un incremento agli inizi degli anni '60 seguito da una stabilizzazione dopo il 1973 con circa 3500 denunce all'anno e infine da una diminuzione consistente nel corso dell'ultimo decennio del secolo scorso. Gli ultimi dati raccolti dall'Istituto Superiore della Sanità nell'intervallo di tempo che va dal 2000 al 2005 indicano però un aumento dei casi di sifilide in Italia pari al 458%, con il Lazio che rappresenta l'unica regione in cui l'incremento risulta progressivo per tutto questo periodo. Significativo è anche il caso della Gran Bretagna, dove si è passati dai 307 casi del 1997 ai 3702 del 2006.

Diverse, ma tutte attendibili e complementari, sono le ipotesi che tentano di spiegare il nuovo andamento epidemico, che caratterizza la storia attuale della sifilide, soprattutto nel mondo occidentale. In questo senso, un ruolo importante hanno gli spostamenti di popolazioni (il cosiddetto “melting-pot”, i viaggi, le migrazioni, soprattutto quelle da aree ad elevata prevalenza di lue), ma emergono anche determinanti “comportamentali” (un calo generalizzato dell’attenzione, con la sottovalutazione del rischio e il meno frequente ricorso al “sesso più sicuro”; l’introduzione delle terapie antiretrovirali; l’uso di nuove droghe ricreative; le nuove modalità d’incontro).

Anche in Italia, considerata un paese a bassa endemia per sifilide, si sono registrati focolai

epidemici nelle principali città (Roma, Milano, Torino, Firenze, Bologna), a partire dal 2002. Una casistica dell'Istituto San Gallicano di Roma descrive un progressivo aumento negli anni dei casi di sifilide primo-secondaria (dai 16 casi riportati nel 2000, ai 40 del 2001, ai 72 del 2002, fino ai 104 casi del 2003) (44). Anche il centro MTS dell'Ospedale Maggiore di Milano ha descritto un'epidemia di sifilide, esordita nel 2002 (con un aumento progressivo da meno di 50 casi l'anno nel 2000 ai circa 200 del 2002), con una successiva tendenza ad un numero di casi che si attesta intorno ai 300 l'anno e che riguarda prevalentemente uomini omosessuali. (45)

Anche a Bologna è quindi in corso una nuova epidemia di sifilide, iniziata nel 2003, con un aumento dei casi incidenti negli anni successivi ed un'attuale stabilizzazione a livelli epidemici. L'infezione primo secondaria interessa prevalentemente gli uomini italiani, per lo più omosessuali, tra cui abbiamo riscontrato una frequente coinfezione sifilide-HIV e all'anamnesi un importante ruolo del sesso orale non protetto come modalità di contagio. Gli uomini omosessuali hanno poi svolto verosimilmente il ruolo di "popolazione ponte" per la trasmissione dell'infezione, la cui incidenza sta recentemente aumentando tra gli eterosessuali, quindi anche tra le donne, con importanti possibili ricadute sulla gravidanza.

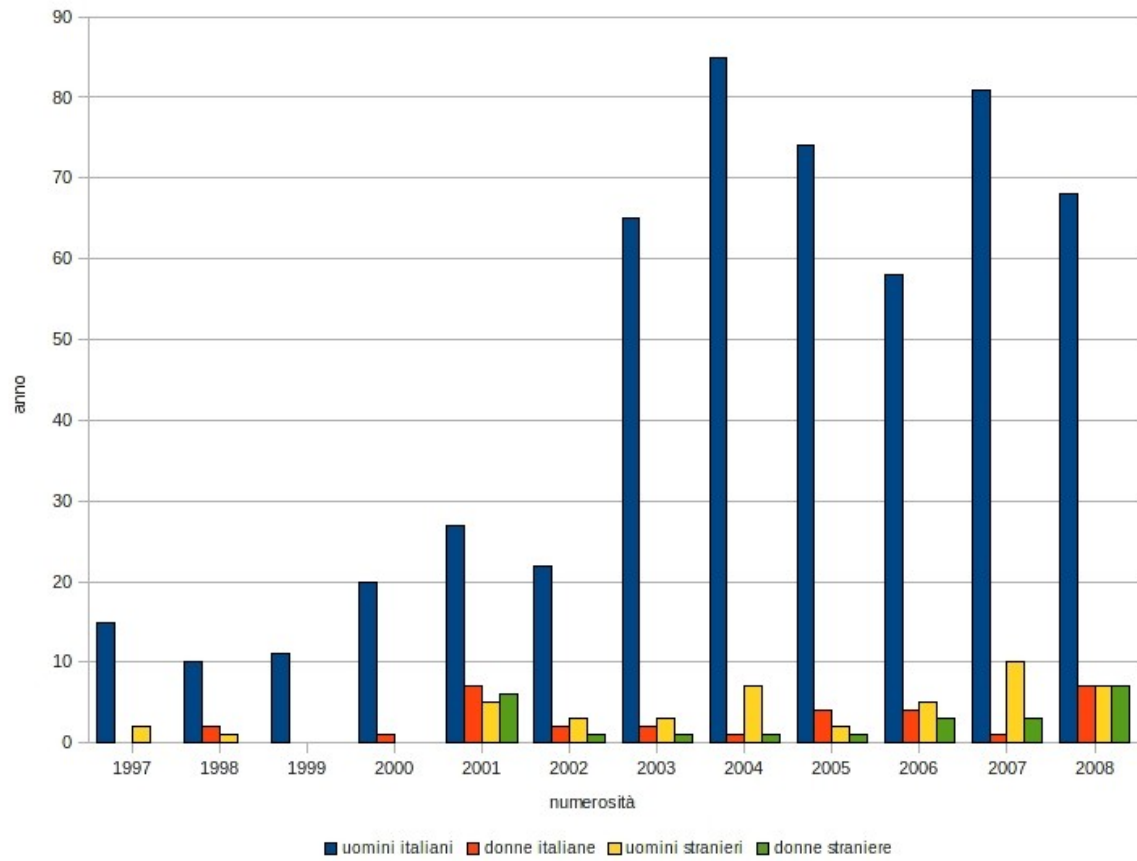
La sifilide latente (tutti i casi di sifilide non diagnosticati in fase precoce) interessa invece prevalentemente le donne straniere, soprattutto se provenienti dall'Europa orientale, area geografica in cui la sifilide è presente a livelli di più elevata endemia rispetto al nostro paese. E' inoltre significativo ed allarmante il fatto che questi casi vengano per lo più diagnosticati ai primi controlli ematici che queste pazienti svolgono in corso di gravidanza.

Anche la casistica del nostro Centro Malattie a Trasmissione Sessuale di Bologna ha mostrato (come indicano le tabelle seguenti), un andamento sovrapponibile a quello delle altre città:

Casistica sifilide centro MTS Bologna				
	Lue I - II		Lue I - II	
	uomini italiani	donne italiane	uomini stranieri	donne straniere
1997	15	0	2	0
1998	10	2	1	0
1999	11	0	0	0
2000	20	1	0	0
2001	27	7	5	6
2002	22	2	3	1
2003	65	2	3	1
2004	85	1	7	1
2005	74	4	2	1
2006	58	4	5	3
2007	81	1	10	3
2008	68	7	7	7

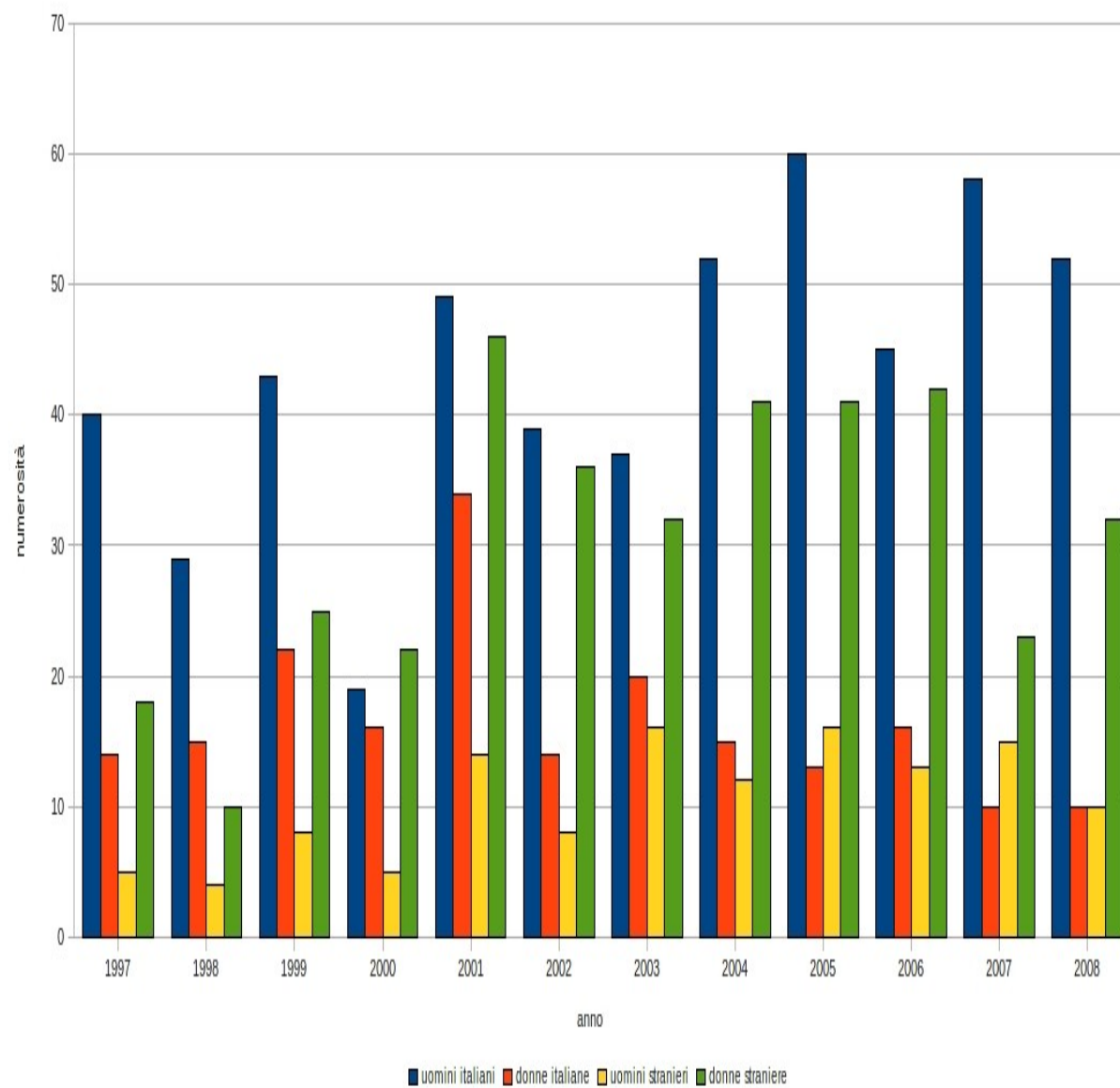
Casistica sifilide centro MTS Bologna				
	Lue latente		Lue latente	
	uomini italiani	donne italiane	uomini stranieri	donne straniere
1997	40	14	5	18
1998	29	15	4	10
1999	43	22	8	25
2000	19	16	5	22
2001	49	34	14	46
2002	39	14	8	36
2003	37	20	16	32
2004	52	15	12	41
2005	60	13	16	41
2006	45	16	13	42
2007	58	10	15	23
2008	52	10	10	32

Casistica sifilide centro MTS BO



Casistica sifilide centro MTS BO

lue latente



16.2 LA COINFEZIONE SIFILIDE-HIV

Sifilide e HIV, condividono gli stessi fattori di rischio, relativamente alla trasmissione sessuale.

L'infezione luetica probabilmente aumenta la trasmissibilità dell'HIV e la suscettibilità a tale infezione, in quanto le lesioni ulcerative della sifilide primaria fungono da più facile e veloce porta di ingresso per il virus dell'HIV. Il 15% degli adolescenti e degli adulti portatori di sifilide è anche infettato dall'HIV. In genere non vi sono grosse differenze nell'espressione clinica e sierologica della sifilide nelle persone HIV positive rispetto a quelle HIV negative, ma, anche se in una minoranza di casi, sono state descritte alcune particolarità :

- talvolta il virus HIV altera l'espressione clinica della sifilide, per cui vi è una possibile sovrapposizione tra stadio primario e secondario, che possono coesistere per un certo periodo
- in alcuni pazienti la fase primaria è asintomatica e l'esordio clinico della sifilide avviene solo in fase secondaria
- vi sono presentazioni cliniche atipiche (sifilomi multipli, sifilide maligna, decorsi particolarmente severi con osteiti e fratture patologiche)
- vi è un aumentato rischio di neurosifilide precoce, con un elevato numero di forme oftalmiche
- sono possibili false negatività sierologiche, il più delle volte transitorie, anche in corso di sifilide secondaria
- sono frequenti anche le false positività sierologiche
- vi è una tendenza, piuttosto comune, alla persistenza di titoli sierologici positivi a valori elevati anche dopo adeguata terapia
- vi è un'aumentata probabilità di riattivazione.

Vi sono in letteratura importanti dati , basati su studi su modelli matematici, che puntualizzano come (31) :

- in USA negli anni 1990-2000 la riduzione del 90% di casi di sifilide sia legata all'aumento di mortalità per AIDS
- la diminuzione della mortalità per HIV abbia contribuito ad un aumento dei comportamenti

a rischio ed ad un conseguente aumento di casi di sifilide

- 10.000 nuovi casi all'anno di HIV negli eterosessuali siano dovuti alla presenza di sifilide.

Nei casi di coinfezione sifilide-HIV è quindi necessaria una più attenta vigilanza, sia a livello di controlli clinici che sierologici; un atteggiamento prudente va usato anche nella scelta della terapia, per cui, in aderenza con le indicazioni del CDC di Atlanta del 2006, conviene trattare tutte le persone HIV positive affette da sifilide, comprese quelle con sifilide primo-secondaria , con dosaggi di penicillina normalmente utilizzati per la terapia delle fasi tardive (14) (32) (33) (34) (35) (36) (37)

16.3 IL RITORNO DELLA NEUROSIFILIDE

Neurosifilide letteralmente significa infezione sifilitica del sistema nervoso centrale, ma è un termine spesso ricondotto erroneamente alla sifilide terziaria. Il sistema nervoso centrale è infatti interessato in tutti gli stadi della sifilide, con un'elevata frequenza di forme di ardua diagnosi, in quanto asintomatiche o paucisintomatiche.

Le forme precoci di neurosifilide vedono primariamente l'interessamento delle meningi, del liquor e del sistema vascolare cerebrospinale, le forme tardive del parenchima cerebrale e spinale.

Uveiti e problematiche uditive correlate a sifilide sono più comuni nelle forme di sifilide precoce ma, dal momento che potrebbero accompagnare casi di neurosifilide precoce, dovrebbero sempre essere trattati come neurosifilide.

La neurosifilide è di più frequente riscontro nei pazienti sieropositivi dove si può assistere a forme particolarmente precoci, per accorciamento del periodo di latenza.

Le nuove epidemie di sifilide e la frequente coinfezione sifilide-HIV potrebbero suggerire l'inserimento dell' esame del liquor come esame di routine in questi pazienti.

Bisogna però sottolineare come in questi casi sia di difficile interpretazione sia l'esame biochimico che quello sierologico sul liquor: la positività della VDRL è sufficiente a porre diagnosi, ma una VDRL negativa, anche se raramente, non esclude una neurosifilide. In alcuni casi, pertanto, la diagnosi andrà posta in base a criteri esclusivamente clinici ed andrà instaurato un trattamento con penicillina G sodica endovenosa, a dosaggi adeguati.

Vi sono però problemi per la corretta esecuzione della terapia, dal momento che in Italia non è più reperibile la penicillina G sodica per la somministrazione endovenosa.

Ricordiamo infine che manifestazioni neurologiche acute possono caratterizzare, in alcuni soggetti, la fase di esordio dell'infezione da HIV che entra, in questi casi, in diagnosi differenziale con la neurosifilide.

16.4 SIFILIDE E GRAVIDANZA

Sottolineiamo ancora che:

- la gravidanza non condiziona la storia naturale della sifilide
- le trasformazioni della cervice uterina in gravidanza facilitano l'ingresso e l'attecchimento dei treponemi
- la trasmissione è transplacentare ed è possibile dall' ottava-nona settimana di gestazione
- la sifilide può essere trasmessa al feto in ogni stadio della malattia materna non trattata
- se la madre non viene trattata durante la gravidanza 2/3 dei nati risultano infetti
- l'infezione placentare (vasculite) aumenta il rischio della trasmissione al feto dell'HIV

Le madri con sifilide primaria o secondaria non trattata e quelle con infezione latente precoce hanno il più elevato rischio di trasmissione (30-50% di neonati affetti alla nascita), mentre solo il 6-14% dei nati da madri con infezione latente tardiva mostra un quadro di sifilide congenita alla nascita. Anche i nati asintomatici però possono comunque sviluppare l'infezione anche dopo molti mesi o anni. La trasmissione materno-fetale dei treponemi può portare a quadri clinici variabili ed evidenti sia in epoca fetale che alla nascita: aborto spontaneo, nato morto, parto prematuro, idrope non immune, quadri clinici neonatali benigni o mortali.

I fattori di rischio determinanti un maggior numero di casi di sifilide in gravidanza e quindi di problematiche importanti nella madre e nel bambino sono:

- mancanza di adeguati controlli in gravidanza
- inadeguate cure prenatali
- segni clinici di sifilide in atto durante la gestazione
- titoli sierologici elevati
- età gestazionale avanzata al momento del contagio e della terapia
- uso di droghe
- prostituzione
- coinfezione sifilide-HIV

– provenienza delle gestanti da paesi ad elevata endemia (est europa..)

Fondamentale è la diagnosi e terapia precoce ed un adeguato follow-up di tutti i bambini nati da madri con sierologia positiva anche se asintomatici al momento del parto (16) (15) (38) (17)

La sifilide in gravidanza è diventato negli ultimi anni un problema rilevante anche in Italia, soprattutto per le ricadute sul neonato, che necessita di un'accurata valutazione clinica, sierologica e strumentale al momento e, in seguito, di un adeguato follow-up.

Dati del presidio ostetrico-ginecologico dell'ospedale S.Anna di Torino indicano una siero prevalenza della sifilide in gravidanza dello 0.71%, negli anni 2000-2003.

Gli stessi autori, in uno studio osservazionale multicentrico pediatrico, svolto in collaborazione in quattro città italiane (Torino, Milano, Ancona, Ferrara), negli anni 2000-2003, hanno studiato 47 coppie madre-bambino con problematiche di sifilide : i figli di coppie straniere erano il 79%, nell'8.7% dei casi si è registrato un ritardo di crescita intrauterina; la natimortalità è stata del 9.1% e si sono verificati 4 casi di sifilide congenita su 37 neonati esposti. (47)

In uno studio multicentrico svolto presso alcune unità di Ostetricia e Pediatria piemontesi (ospedali S.Anna e Maria Vittoria di Torino, ASL di Cirié, Chivasso, Alessandria e Novara) la siero prevalenza di sifilide in gravidanza era 0.26%, mentre al momento del parto era 0.44%; le donne immigrate sieropositive per sifilide erano il 20.5% (50% provenienti dall'Europa dell'Est, 25% dall Marocco); l'incidenza di sifilide congenita era di 2.6/100.000 nati vivi, con un tasso di trasmissione materno-fetale di 10.5%. Sono risultati fattori di rischio : avere cittadinanza non italiana; non avere effettuato test per lue durante la gravidanza (49% delle gravide, 37.5% delle positive); non avere effettuato terapie prima del parto (68.8% delle partorienti sieropositive). (48)

Riportiamo infine alcuni dati relativi ad uno studio prospettico, svolto dal novembre 2000 al marzo 2006, presso l'Ospedale S.Orsola di Bologna, in una collaborazione che ha visto protagonista il nostro Centro MTS, insieme alla Neonatologia, all'Ostetricia e alla Microbiologia del Policlinico. Su 19.205 donne (che hanno partorito 19.548 neonati), 85 sono risultate sieropositive per sifilide, con una siero prevalenza per lue in gravidanza di 0.44%. Tra le 85 donne considerate : 45 erano

state trattate adeguatamente prima della gravidanza, 21 identificate come affette da sifilide e trattate durante la gravidanza, 8 hanno ripetuto il trattamento a scopo precauzionale in quanto avevano la sierologia positiva a titoli elevati, 10 sono state trovate positive solo al momento del parto (9 di queste provenivano dall'Europa dell'Est : Moldavia, Romania, Ucraina, Russia). Tra i 10 neonati : 6 erano affetti da sifilide congenita asintomatica alla nascita (positività di RPR e di WBIgM), 3 sono nati pretermine (prima della 37° settimana di gestazione), 2 avevano basso peso corporeo (<1000 gr), 2 (nati a termine) avevano una positività della VDRL su liquor ed 1 (anch'esso nato a termine) presentava alla radiografia dell'osso lungo striature trasversali a livello della metafisi. (46)

16.5 SIFILIDE E IMMIGRAZIONE

L' 11,2% delle nuove diagnosi di MTS interessano pazienti non italiani; l'istituto superiore di Sanità stima che 1/10 casi di MTS colpisca un paziente non italiano (11,2%). L'età media di tali pazienti stranieri è 29 anni, per il 63,4% sono maschi, il 47,1% provengono dall'Africa.

Nei maschi stranieri sono più frequenti le uretriti, nelle donne straniere la sifilide latente e la clamidia (20)

Gli immigrati devono essere considerati una “categoria a rischio” in quanto spesso si rivolgono ai servizi sanitari solo in caso di urgenza o malattia conclamata, hanno scarso livello di conoscenza su HIV ed MTS in genere (in particolare circa trasmissione e prevenzione), in genere una bassa propensione all'uso del preservativo.

Si devono quindi promuovere campagne di informazione per gli immigrati cercando di coinvolgere persone sensibili a questi temi all'interno delle comunità migranti cercando di informare su salute, sistema sanitario, tematiche specifiche, diagnosi, prevenzione, terapie.

Si deve riuscire a fare giungere il maggior numero possibile di immigrati ai centri di riferimento per poter attuare lo screening diagnostico e per poter fornire il maggior numero di informazioni sul problema (importante ruolo del counseling).

A Bologna, come abbiamo visto, il 50% della donne straniere con diagnosi di sifilide sono gravide e provengono principalmente dall' Europa dell'Est ed in minor misura dal sud America e nord Africa. (39) (40)

Appare quindi evidente l'importanza fondamentale di prevenire la sifilide, saperla riconoscere, fare lo screening in gravidanza e, quando necessario, eseguire adeguate terapie alle donna gravide.

La maggior parte delle donne provenienti dall'Europa dell'Est sono affette da sifilide latente; l'infezione è stata perciò contratta nei paesi d'origine, a volte tempo addietro e, verosimilmente, spesso non è contagiosa. Appare dunque importante chiarire il significato epidemiologico di tutti questi casi, anche se vanno messe comunque in atto tutte le azioni idonee ad interrompere la catena del contagio tra paesi ad alta endemia ed Italia ma soprattutto a curare la sifilide in gravidanza nelle

donne immigrate e prevenire quindi la sifilide congenita.

16.6 SIFILIDE E OMOSESSUALITA'

Le numerose recenti epidemie di sifilide primo-secondaria registrate specialmente nell'Europa occidentale vedono come principali fattori di rischio: l'omosessualità (45-90%) - l'essere occidentali - il sesso anale non protetto - il ruolo del sesso orale (unico fattore di rischio nel 50-60% dei casi).

Questi dati sono confermati da alcune casistiche europee. Nella casistica della città di Manchester (9) (10) : il rischio era solo sesso orale in 19/39 nuovi casi di sifilide in omosessuali (2001) - tra i 414 casi osservati il 61% pensava che il sesso orale fosse a rischio ma non usava il preservativo (2003).

In una casistica della città di Londra (2004) il sesso orale era l'unico fattore di rischio in 53/103 omosessuali con sifilide (51%).

Come noto, inoltre, le lesioni ulcerative della sifilide facilitano l'ingresso dell'HIV (rischio 2-5 volte più elevato).

Come risulta dalla letteratura, la coinfezione sifilide-HIV negli omosessuali ha una prevalenza, nelle diverse casistiche, dal 10 al 70% (50% casistica di Parigi)(41); è segnalato anche un aumento di incidenza lesioni primitive sifilitiche al cavo orale.

Le linee guida del CDC di Atlanta 2006 mostrano come gli uomini omosessuali siano una popolazione ad alto rischio per l'infezione da HIV in quanto più propensi a comportamenti sessuali non sicuri. Negli ultimi 10 anni si è registrato un continuo aumento di sifilide e uretriti in questa popolazione. Consigliamo quindi di eseguire sierologia HIV, lue, clamidia ogni 3-6 mesi e di promuovere l'uso del profilattico.(14) (42) (13) (42) (43)

17. CONCLUSIONI

Anche se la sifilide è una malattia antica e conosciuta, l'attuale andamento dell'infezione si configura come un fenomeno molto complesso che pone una grande sfida, sia a livello diagnostico che terapeutico, finalizzato al controllo dell'infezione a livello mondiale. L'eliminazione di questa malattia è considerata un obiettivo biologicamente e epidemiologicamente fattibile in quanto non esistono reservoir animali e si può diagnosticare e curare con farmaci a basso costo. Non esiste evidenza di resistenza alla penicillina ed il lungo periodo di incubazione consente di favorire il case-finding e il trattamento empirico o epidemiologico per prevenire l'ulteriore diffusione. Nuove luci sulla patogenesi stanno arrivando dalla analisi del genoma batterico e permetteranno di elaborare nuove strategie per il trattamento, il controllo e lo sviluppo dei vaccini.(4)

E' importante, data l'attuale tendenza epidemiologica, che lo specialista dermato-venereologo sia sempre aggiornato, affini le sue capacità diagnostiche, dato che troppi casi d'infezione sono misconosciuti e si faccia promotore della prevenzione, che resta il più valido presupposto per contenere la diffusione della sifilide.

18. BIBLIOGRAFIA

1. Zuccati G, urbano F. Sessuologia Clinica, La prevenzione delle MTS. Biblioteca Medica. Masson; 1988.
2. Peeling RW, Hook EW. The pathogenesis of syphilis: the Great Mimicker, revisited. *J Pathol.* 2006 Gen ;208(2):224-32.
3. Fenton KA, Breban R, Vardavas R, Okano JT, Martin T, Aral S, Blower S. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *Lancet Infect Dis.* 2008 Apr ;8(4):244-53.
4. Lee V, Kinghorn G. Syphilis: an update. *Clin Med.* 2008 Giu ;8(3):330-3.
5. Frippiat F, Giot J, Chandrikakumari K, Léonard P, Meuris C, Moutschen M. [Syphilis in 2008: practical aspects and controversies]. *Rev Med Suisse.* 2008 Ago 27;4(168):1823-7.
6. Kent ME, Romanelli F. Reexamining syphilis: an update on epidemiology, clinical manifestations, and management. *Ann Pharmacother.* 2008 Feb ;42(2):226-36.
7. Lewin LC. Sexually transmitted infections in preadolescent children. *J Pediatr Health Care.* 21(3):153-61.
8. Daskalakis D. Syphilis: continuing public health and diagnostic challenges. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008 Mag ;5(2):72-7.
9. Lacey HB, Higgins SP, Graham D. An outbreak of early syphilis: cases from North Manchester General Hospital. *Sex Transm Infect.* 2001 Ott ;77(5):311-3.
10. Ashton M, Sopwith W, Clark P, McKelvey D, Lighton L, Mandal D. An outbreak no longer: factors contributing to the return of syphilis in Greater Manchester. *Sex Transm Infect.* 2003 Ago ;79(4):291-3.
11. Wang H, Wang N, Jia M, Bi A, Wang G, Ding G, Lin L, Smith K. Sexually transmitted infections among female sex workers in Kaiyuan city, Yunnan province, China: potential for HIV transmission [Internet]. *Sex Transm Infect.* 2009 Gen 21;[citato 2009 Mar 7] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19158150>
12. Kapiga S, Kelly C, Weiss S, Daley T, Peterson L, Leburg C, Ramjee G. Risk Factors for Incidence of Sexually Transmitted Infections Among Women in South Africa, Tanzania, and Zambia: Results From HPTN 055 Study [Internet]. *Sex Transm Dis.* 2009 Mar 4;[citato 2009 Mar 7] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265734>
13. Tai E, Sanchez T, Lansky A, Mahle K, Heffelfinger J, Workowski K. Self-reported syphilis and gonorrhoea testing among men who have sex with men: national HIV behavioural surveillance system, 2003-5. *Sex Transm Infect.* 2008 Nov ;84(6):478-82.
14. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006 Ago 4;55(RR-11):1-94.
15. Marangoni A, Moroni A, Tridapalli E, Capretti MG, Farneti G, Faldella G, D'Antuono A, Cevenini R. Antenatal syphilis serology in pregnant women and follow-up of their infants in northern Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Nov ;14(11):1065-8.

16. Walker GJA, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Giu ;12(3):198-206.
17. Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis.* 2007 Lug ;34(7 Suppl):S5-10.
18. Lautenschlager S. Diagnosis of syphilis: clinical and laboratory problems. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006 Dic ;4(12):1058-75.
19. Transmission of primary and secondary syphilis by oral sex--Chicago, Illinois, 1998-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004 Ott 22;53(41):966-8.
20. Scott CM, Flint SR. Oral syphilis--re-emergence of an old disease with oral manifestations. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Gen ;34(1):58-63.
21. Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008 Nov 7;57(RR-9):1-83; quiz CE1-4.
22. Giacani L, Hevner K, Centurion-Lara A. Gene organization and transcriptional analysis of the *tprJ*, *tprI*, *tprG*, and *tprF* loci in *Treponema pallidum* strains Nichols and Sea 81-4. *J Bacteriol.* 2005 Set ;187(17):6084-93.
23. Schröder NWJ, Eckert J, Stübs G, Schumann RR. Immune responses induced by spirochetal outer membrane lipoproteins and glycolipids. *Immunobiology.* 2008 ;213(3-4):329-40.
24. Giacani L, Sambri V, Marangoni A, Cavrini F, Storni E, Donati M, Corona S, Lanzarini P, Cevenini R. Immunological evaluation and cellular location analysis of the *TprI* antigen of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Infect Immun.* 2005 Giu ;73(6):3817-22.
25. Gray RR, Mulligan CJ, Molini BJ, Sun ES, Giacani L, Godornes C, Kitchen A, Lukehart SA, Centurion-Lara A. Molecular evolution of the *tprC*, *D*, *I*, *K*, *G*, and *J* genes in the pathogenic genus *Treponema*. *Mol Biol Evol.* 2006 Nov ;23(11):2220-33.
26. Cullen PA, Haake DA, Adler B. Outer membrane proteins of pathogenic spirochetes. *FEMS Microbiol Rev.* 2004 Giu ;28(3):291-318.
27. Cullen PA, Cameron CE. Progress towards an effective syphilis vaccine: the past, present and future. *Expert Rev Vaccines.* 2006 Feb ;5(1):67-80.
28. Giacani L, Molini B, Godornes C, Barrett L, Van Voorhis W, Centurion-Lara A, Lukehart SA. Quantitative analysis of *tpr* gene expression in *Treponema pallidum* isolates: Differences among isolates and correlation with T-cell responsiveness in experimental syphilis. *Infect Immun.* 2007 Gen ;75(1):104-12.
29. Greer L, Wendel GD. Rapid diagnostic methods in sexually transmitted infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2008 Dic ;22(4):601-17, v.
30. Peeling RW, Mabey D, Herring A, Hook EW. Why do we need quality-assured diagnostic tests for sexually transmitted infections? *Nat Rev Microbiol.* 2006 Dic ;4(12 Suppl):S7-19.
31. Chesson HW, Collins D, Koski K. Formulas for estimating the costs averted by sexually

transmitted infection (STI) prevention programs in the United States. *Cost Eff Resour Alloc.* 2008 ;610.

32. Zhu W, Lin H, Zhang Y, Qiu D, Feng J, Gao M, He N. [Human immunodeficiency virus/sexually transmitted infection, risk behavior and sexual networks among men who have sex with men in Taizhou city, Zhejiang province]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2008 Oct ;29(10):994-8.
33. Pialoux G, Vimont S, Moulignier A, Buteux M, Abraham B, Bonnard P. Effect of HIV infection on the course of syphilis. *AIDS Rev.* 10(2):85-92.
34. Nnoruka EN, Ezeoke ACJ. Evaluation of syphilis in patients with HIV infection in Nigeria. *Trop Med Int Health.* 2005 Jan ;10(1):58-64.
35. Chesson HW, Dee TS, Aral SO. AIDS mortality may have contributed to the decline in syphilis rates in the United States in the 1990s. *Sex Transm Dis.* 2003 May ;30(5):419-24.
36. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: an update. *Clin Infect Dis.* 2007 May 1;44(9):1222-8.
37. Eaton M. Syphilis and HIV: Old and New Foes Aligned Against Us. *Curr Infect Dis Rep.* 2009 Mar ;11(2):157-62.
38. Hercogova J, Vanousova D. Syphilis and borreliosis during pregnancy. *Dermatol Ther.* 21(3):205-9.
39. Suligoï B, Giuliani M. Sexually transmitted diseases among foreigners in Italy. Migration Medicine Study Group. *Epidemiol Infect.* 1997 Jun ;118(3):235-41.
40. Giuliani M, Suligoï B. Differences between nonnational and indigenous patients with sexually transmitted infections in Italy and insight into the control of sexually transmitted infections. *Sex Transm Dis.* 2004 Feb ;31(2):79-84.
41. Herida M, Michel A, Goulet V, Janier M, Sednaoui P, Dupin N, de Barbeyrac B, Semaille C. [Epidemiology of sexually transmitted infections in France]. *Med Mal Infect.* 2005 May ;35(5):281-9.
42. Imrie J, Lambert N, Mercer CH, Copas AJ, Phillips A, Dean G, Watson R, Fisher M. Refocusing health promotion for syphilis prevention: results of a case-control study of men who have sex with men on England's south coast. *Sex Transm Infect.* 2006 Feb ;82(1):80-3.
43. Hansdotter F, Bratt G, Edlund M, Velicko I, Pettersson F, Karlsson A, Blaxhult A. [Increase of syphilis among men who have sex with men]. *Lakartidningen.* 106(1-2):32-5.
44. Giuliani M, Palamara G, Latini A, Maini A, Di Carlo A. Evidence of an outbreak of syphilis among men who have sex with men in Rome. *Arch Dermatol.* 2005 Jan ;141(1):100-1.
45. Cusini M, Ghislanzoni M, Bernardi C, Carminati G, Zerboni R, Alessi E, Suligoï B. Syphilis outbreak in Milan, Italy. *Sex Transm Infect.* 2004 Apr ;80(2):154.
46. Tridapalli E, Capretti MG, Sambri V, Marangoni A, Moroni A, D'Antuono A, Bacchi ML, Faldella G. Prenatal syphilis infection is a possible cause of preterm delivery among immigrant

women from eastern Europe. *Sex Transm Infect.* 2007 Apr ;83(2):102-5.

47. Riva C, Alice A, Lazier L, Vigano A, Giacomet V, Osimani P et al. Increasing number of pregnancies at risk for congenital syphilis in the new millennium. *It J Pediatrics* 2006; 32 (4): 201-7

48. Antonielli d'Oulx E. Prevalenza della sifilide materna al parto ed incidenza di sifilide congenita in sei unità materno infantili del Piemonte. Tesi di laurea in medicina e chirurgia, 2005.